FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966 N°

THÈSE

710

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Michel BEDOISEAU

né le 14 décembre 1930 à Chalon-sur-Saône (S. & L.)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LES THERAPEUTIQUES A VISÉE IMMUNOSUPPRESSIVE DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

- Résultat du traitement par le CHLORAMBUCIL chez 40 malades -

---

Président : M. S. de SÈZE, Professeur

COPEDITH, 70, Rue de Flandre, PARIS 19è

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544323_0014

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Michel BEDOISEAU

né le 14 décembre 1930 à Chalon-sur-Saône (S. & L.)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LES THERAPEUTIQUES A VISÉE IMMUNOSUPPRESSIVE
DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE
- Résultat du traitement par le CHLORAMBUCIL chez 40 malades -

---

Président : M. S. de SÈZE, Professeur

COPEDITH, 70, Rue de Flandre, PARIS 19è

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma mère,

avec toute ma tendresse filiale,

A la mémoire de mon père, mon premier Maître,

Je leur dois tout.

A la mémoire de mon frère.

A ma femme

A mes enfants,

Marie,

Matthieu

Périne,

en témoignage de mon intime affection

A mes beaux-parents,

A toute ma famille,

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur S. DE SÈZE,

Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Membre de l'Académie de Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

qui a bien voulu nous confier ce travail,
et nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Notre pudeur bourguignonne cède devant
la reconnaissance et la respectueuse
admiration que nous lui portons.

A nos Maîtres d'Internat des Hôpitaux de Paris :

Professeur P. MOLLARET,
Professeur S. THIEFFRY,
Professeur Agrégé M. GOULON,
Professeur A. GROSSIORD,
Docteur J.A. LIEVRE,
Professeur F. COSTE,
Professeur S. de SÈZE,
Professeur R. GARCIN,
Professeur G. BROUET, Doyen.

Ils nous ont permis, dans leurs services, de profiter de leur précieux enseignement,

Qu'ils en soient ici respectueusement remerciés.

A nos Maîtres d'Externat

Docteur R. BERNARD, in memoriam

Professeur C. RICHET

Docteur J.A. LIÈVRE

Professeur A. MEYER

Professeur M. DÉROT

Professeur A. DOMART

Docteur L. MICHON

A nos Maîtres d'Internat de la Région de Paris

Professeur J. DELARUE

Docteur R. DEPIERRE

A notre Maître d'Externat en premier des Hôpitaux de Paris :

Professeur H. PÉQUIGNOT.

A nos Maîtres, à nos Ainés qui, successivement, nous ont guidé dans nos études

Professeur Agrégé M. RAPIN,
Professeur Agrégé J.P. HELD,
Professeur Agrégé J.P. CAMUS,
Professeur F. DELBARRE,
Docteur J. CAYLA
Professeur Agrégé M.F. KAHN,
Docteur A. RYCKEWAERT,
Professeur Agrégé J. LAPRESLE,
Professeur Agrégé J. CHRETIEN

En remerciement du plaisir que nous avons eu d'être leur élève, de suivre leur enseignement et leurs conseils.

A Monsieur le Professeur Agrégé M.F. KAHN,

dont l'esprit pertinent et la grande compétence nous ont été une aide précieuse et efficace ; il a guidé notre travail,

qu'il soit assuré de notre amicale reconnaissance.

A tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail,

à Madame le Docteur N. DEBEYRE,
aux Médecins, aux Laborantines, aux secrétaires, à la bibliothécaire du Centre Viggo PETERSEN,

Leur collaboration bienveillante nous fut précieuse.

Travail effectué avec l'aide de l'I.N.S.E.R.M.
(Dr. AUJALEU) - Centre André LICHTWITZ.

Directeur des activités cliniques :
Professeur S. de SÈZE,

Directeur scientifique : D. HIOCO
Chargé de Recherches : M.F. KAHN

A la Clinique médicale de l'Hôpital Lariboisière
(Professeur S. de SÈZE).

INTRODUCTION

Il y a plus de quinze ans que des thérapeutiques à visée immuno-suppressive ont été employées dans les rhumatismes inflammatoires ; sous l'influence d'idée pathogéniques différentes aux données actuelles. Leur regain de faveur peut avoir plusieurs explications : le désir des auteurs de rechercher une thérapeutique efficace, dans les cas où les traitements habituels sont inefficaces ou dangereux ; une amélioration des connaissances sur la pathogénie de ces affections ; une habitude plus grande à manier ces médicaments bénéficiant en cela de l'expérience apportée par les progrès de l'hématologie, de la cancérologie.

On connaît mieux les désordres immunitaires associés à certains rhumatismes inflammatoires de l'adulte, encore qu'il soit audacieux d'affirmer actuellement que ces désordres soient la cause et non la conséquence de ces rhumatismes. La seule exception est la maladie lupique où la relation causale avec le désordre semble être à peu près démontrée. Cette relation peut être supposée pour la sclérodermie, la dermatomyosite, la périartérite noueuse et la polyarthrite rhumatoïde. Aucun argument ne permet de penser qu'il en est de même pour la pelvispondylite rhumatismale et le rhumatisme psoriasique.

POLYARTHRITE RHUMATOIDE ET IMMUNOLOGIE

Les théories pathogéniques anciennes de la polyarthrite rhumatoïde : infectieuse, vasculaire, nerveuse, endocrinienne, métabolique ont été battues en brèche au profit de l'hypothèse immunitaire actuellement la plus séduisante.

Dès 1931 CECIL et ses collaborateurs ont décrit la première anomalie immunologique dans la polyarthrite rhumatoïde : agglutination du streptocoque par les sérums des malades atteints de cette affection ; en 1940, WAALER, puis en 1949, ROSE et ses collaborateurs mirent en évidence le pouvoir agglutinant des sérums de ces malades sur les hématies sensibilisées ; de 1956 à 1958, FRANKLIN, N. SVARTZ et ZIFF isolèrent le facteur macroglobulinique responsable de cette agglutination.

Parallèlement, depuis 1948, HARGRAVES, puis HASERICK, FRIOU, MIESCHER, HOLBORROW et SELIGMANN, mirent en évidence différentes anomalies immunologiques dans une maladie proche parente de la polyarthrite rhumatoïde : le lupus érythémateux disséminé.

En 1962, PELTIER (80) évoquait le rôle de l'hypersensibilité retardée comme possible dans la polyarthrite rhumatoïde, et en 1963, un symposium dirigé par CHRISTIAN et KUNKEL (13) étudiait les divers aspects immunologiques de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux disséminé, MACKAY et BURNET (60) dans une revue générale des maladies auto-immunes consacraient un chapitre à la polyarthrite rhumatoïde.

A.- Nombreux sont les arguments en faveur de la théorie dysimmunitaire de la maladie :

1.- La nature même du facteur rhumatoïde considéré comme un anticorps, du fait :

- de sa composition physico-chimique : il appartient à la classe des 19 S (IgM) globulines qui correspond à une classe d'anticorps déjà connus, identifiés.
- de l'aspect quantitatif de sa réaction avec les gamma-globulines.
- de sa production par les plasmocytes.
- de la possibilité de la reproduction expérimentale chez l'animal des macroglobulines ayant des propriétés physico-chimiques et "immunologiques" très proches de celles du facteur rhumatoïde de la polyarthrite humaine, comme l'ont montré les travaux d'EYQUEM en France, de CHRISTIAN aux Etats-Unis.

2.- L'existence de cas de polyarthrite rhumatoïde où sont retrouvés :

- des cellules de Hargraves typiques (2 à 6 %)
- des inclusions du type B de HELLER et ZIMMERMANN (6 à 10 %)
- des anticorps antinucléaires par la méthode d'immunofluorescence (15 à 30 %).

Les limites cliniques et biologiques entre le lupus érythémateux disséminé et la polyarthrite rhumatoïde pouvant parfois paraître bien peu distinctes (syndrome de chevauchement) , il y a cependant selon GOLDFINE (34) peu de raisons pour considérer la polyarthrite avec cellules LE comme une entité distincte, ni comme une variante du lupus érythémateux disséminé, opinion confirmée par VAUGHAN, BARNETT et Coll. (15), et N. DEBEYRE, M.F. KAHN, A. RYCKEWAERT, S. de SÈZE (17bis).

3.- L'existence de cas incontestables d'association à la polyarthrite rhumatoïde d'autres maladies dont l'origine auto-immune est postulée telles : la maladie de GOUGEROT-SJÖGREN, la thyroïdite de HASHIMOTO.

4. Enfin, l'efficacité reconnue sur la maladie des drogues immuno-suppressives, WAKSMAN (100) prétendant que l'amélioration d'une maladie provoquée par les immuno-suppresseurs est un argument en faveur de sa nature dysimmunitaire.

B.- Cependant, cette théorie "dysimmunitaire" séduisante peut prêter le flanc à un certain nombre de critiques, concernant notamment le rôle pathogène des anticorps circulants.

1.- La faible spécificité du facteur rhumatoïde ; en effet, il peut parfois réagir avec de nombreuses gamma-globulines d'origine animale très variées ; il faut cependant admettre qu'il existe plusieurs sortes de facteurs rhumatoïdes (70) (39) et que si certains manquent de spécificité d'espèce, d'autres ont cette propriété, et certains même une spécificité d'action bien définie.

2.- L'existence au cours des agamma-globulinémies de polyarthrite rhumatoïde cliniquement et radiologiquement certaine.

3.- La discrétion fréquente, au cours de la maladie des modifications des immunoglobulines appréciées par l'électrophorèse sur papier ou par l'immuno-électrophorèse, cette dernière montre souvent une augmentation des 3 catégories des immuno-globulines bêta 2 M (IgM), bêta 2 A (IgA) et gamma-globulines (IgG). Cependant, même en cas de présence abondante de facteurs rhumatoïdes, les bêta 2 M globulines sont rarement très augmentées.

4.- L'existence incontestable de polyarthrites rhumatoïdes authentiques séro-négatives, non seulement en début de maladie, mais tout au cours de l'évolution.

5.- Inversement la présence chez certains sujets des désordres immunologiques, sans maladie rhumatoïde ni affection voisine ou susceptible de provoquer de fausses positivités. C'est le cas des sujets sains chez lesquels on admet que la réaction de Waaler-Rose est positive entre 1 et 3 % des individus et du test du Latex F2 positif chez 3 à 5 % des individus.

6.- La notion que les rémissions cliniques ne s'accompagnent que rarement d'une réduction de l'anticorps circulant.

C.- Si l'on veut garder la possibilité d'envisager une origine immunitaire à la polyarthrite rhumatoïde, il semble qu'il y ait lieu d'invoquer un désordre de l'immunité retardée ; c'est en fait un problème général qui peut se poser à propos de l'ensemble des maladies supposées auto-immunes.

Les auto-anticorps mis en évidence dans ces différentes affections n'ont en général que peu ou pas de toxicité in vitro. Si l'on fait abstraction des anticorps anti-érythrocytaires des anémies hémolytiques, les différents auto-anticorps circulants n'ont pas fait la preuve de leur action pathogène et c'est pourquoi de nombreux auteurs se sont tournés vers un désordre de l'immunité retardée pour expliquer les lésions observées dans les maladies réputées auto-immunes. Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde on peut retenir en faveur de cette théorie plusieurs types d'arguments cliniques.

1.- La fréquence de l'hyperplasie des organes lymphoïdes ; les adénopathies sont retrouvées dans 2/3 des cas de polyarthrite séropositive.

L'infiltration lymphoplasmocytaire des synoviales inflammatoires.

Les rémissions observées dans le cours de la maladie coïncidant avec certains états où se produit une diminution de l'immunité retardée ; tel est le cas de la grossesse (77), des infections virales, parfois capables de négativer la réaction cutanée à la tuberculine et notamment de l'hépatite virale ; cette constatation a même été à la base de certaines tentatives d'inoculation du virus de l'hépatite, dans le but de réduire la réponse immunitaire et obtenir une amélioration de la polyarthrite rhumatoïde, par MAC CALLUM et ses collaborateurs en 1944 et 1945 (31) (65).

2.- Des arguments expérimentaux qui sont les suivants :

- absence de toxicité in vitro des anticorps de la polyarthrite rhumatoïde.
- la transmission possible de l'arthrite expérimentale créée par l'adjuvant de Freund, par transfert passif de lymphocytes et non par transfert passif des anticorps circulants ; (polyarthrite décrite par PEARSON, WARD, WAKSMAN, et en France par LACAPERE).
- des expériences récentes ont montré sur culture de tissu in vitro que des lymphocytes provenant de sujets immunisés avaient un pouvoir cytotoxique contre les organes dont provenaient les antigènes d'immunisation ; ces expériences ont été complétées par celles de TRAYANOVA et ses collaborateurs (99) qui ont démontré que les lymphocytes d'un malade atteint de polyarthrite rhumatoïde agglutinaient et détruisaient une culture de fibroblastes humains alors que les lymphocytes de sujets témoins sains étaient sans action.

- en immunopathologie, la création de la "runt disease" (88) ou de la maladie homologue du rat (96), qui ont des points communs avec la polyarthrite rhumatoïde prouve le rôle des lymphocytes et des désordres de l'immunité, retardée dans ce type de maladie.

Cependant, ces arguments sont tous indirects, et dans l'état actuel des connaissances, il faut bien reconnaître que si un désordre immunologique existe bien dans la polyarthrite rhumatoïde, rien ne prouve qu'il soit responsable de l'ensemble des manifestations de la maladie.

Le ou les éventuels antigènes, en dehors des gamma-globulines, ne sont pas connus ; la polyarthrite rhumatoïde ne satisfait pas les critères de WITEBSKI pour admettre avec une bonne probabilité qu'une maladie est auto-immune.

L'emploi des immuno-suppresseurs suppose donc à priori résolu un problème qui est loin de l'être.

MOYENS D'ACTION SUR LA REPONSE IMMUNITAIRE

Il existe plusieurs possibilités thérapeutiques d'obtenir une réduction, voire une suppression de la réactivité immunitaire.

- soit en agissant sur les anticorps circulants.
- soit en agissant sur les cellules chargées de sa production.
- soit en agissant sur les anticorps cellulaires de l'immunité retardée dépendant des lymphocytes.

I.- La réduction de la réponse immunitaire peut être produite par les corticoïdes qui provoquent une involution du thymus et des organes lymphoïdes. Le fait est connu expérimentalement. En clinique cette actionn'a été que peu utilisée ; elle exige des doses beaucoup plus importantes que celles employées dans un but anti-inflammatoire. Cependant DUBOIS en 1962 (22) a traité 4 cas de lupus érythémateux disséminé sévère par des doses massives de cortisone (respectivement 2.300, 2.100, 1.700 et 1.600 mg/jour) pendant quelques semaines, obtenant ainsi 4 rémissions d'un an. LANGE et ses collaborateurs en 1965 (59) ont traité 15 cas sévères de lupus érythémateux disséminé par des doses importantes de triamcinolone (60 à 180 mg. par jour jusqu'à la disparition des anomalies immunologiques, puis 44 à 64 mg, 3 jours de suite par semaine, pendant 2 ans). Les résultats furent bons ; ils ont ainsi obtenus 13 rémissions, mais de nombreux accidents secondaires, prévisibles, survinrent, responsables de deux décès.

Il y a lieu de rappeler ici le fait que lorsqu'une polyarthrite rhumatoïde débutante, traitée par les corticoïdes, est sevrée brutalement, la rechute n'est pas toujours immédiate, mais se produit parfois bien au-delà du délai où l'action anti-inflammatoire est épuisée.

II.- Dans les cas où l'on suspecte l'action d'un anticorps circulant macroglobulinique (19 unités Svedberg à l'ultracentrifugation, IgM en immuno-électrophorèse), on peut obtenir une scission de cet anticorps, supprimant de ce fait sa fonction immunologique. C'est le cas du facteur rhumatoïde qui, s'il apparaît comme un symptôme de la maladie, d'apparition d'ailleurs souvent retardée, n'en représente pas moins un mode réactif anormal de l'organisme à un ou à des agents agressifs non connus (Ziff M 106). Il peut être considéré dans certaines circonstances comme responsable des manifestations graves, gangrènes cutanées, multinévrites, des formes malignes de la polyarthrite rhumatoïde. Il s'agirait d'un phénomène de précipitation intra-vasculaire du facteur rhumatoïde, dans ces formes où il est généralement abondant, avec les gamma-globulines légères du sérum, réalisant des agrégats gamma-globuliniques. Il semble donc logique d'essayer d'agir sur ces constituants globuliniques anormaux, non pas pour guérir la maladie, mais pour tenter de freiner l'évolution de ces formes aggravées bien souvent mortelles (DE SÈZE) (55)

Le facteur rhumatoïde, macro-globuline, est constitué de motifs monomères légers reliés entre eux par des ponts disulfures. Il a été démontré que les thiols réducteurs avaient in vitro le pouvoir de couper ces ponts disulfurés en détruisant la structure macroglobulinique, cette dénaturation supprimant la fonction qui réagit avec les gamma-globulines légères (39) (55) (46).

Parmi les thiols réducteurs, sont utilisables en clinique : le B.A.L. corps toxique de maniement difficile; la cystéine, peu active, la ββ diméthylcystéine, constituant de la pénicilline et connue sous le nom de pénicillamine. Ce produit est utilisé depuis plusieurs années dans la maladie de Wilson.

Plus récemment la pénicillamine a été employée dans la macroglobulinémie avec un succès partiel sur les signes biologiques (58) (5) (84), plus discutable sur la clinique. Un cas de cryoagglutinine macroglobulinique a été très amélioré par ce médicament (83).

Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde, la pénicillamine a permis à BARNET et VAUGHAN (3) d'obtenir une baisse du taux de facteur rhumatoïde circulant ; cette même constatation a été faite par de SEZE et KAHN (55) sur 3 malades, et par JAFFE (46) qui de plus, après injection intra-articulaire du produit a observé une chute très transitoire (moins de 36 h.) du facteur

rhumatoïde dans le liquide synovial. MICHOTTE (69) étudiant son action inhibitrice sur le facteur rhumatoïde constata qu'in vitro elle entraîne une baisse au titre glutination et qu'in vivo à la dose de 1 g par jour, elle permet après 6 semaines une baisse du taux du test au latex.

Au cours des formes malignes de la maladie, des résultats favorables furent observés par JAFFE (48) dans un cas où, après un an de traitement à la dose de 2 g par jour la chute du taux du facteur rhumatoïde paraissait significative, par de SEZE et ses collaborateurs (95) dans un cas, par PROHASKA et ses collaborateurs (82) dans 4 cas, où les auteurs constatèrent une amélioration clinique et une baisse du facteur rhumatoïde ; en raison du comportement variable des différents sérums vis-à-vis de la pénicillamine, ce qui suggère des différences possibles entre les facteurs rhumatoïdes, ces auteurs proposèrent de tester la sensibilité des sérums pour sélectionner les malades à traiter. JAFFE récemment (49) rapporta une série de 21 cas de polyarthrite traités par la d-pénicillamine avec des résultats favorables et sur l'état clinique et sur les signes biologiques, mais non de façon constante ; les manifestations toxiques furent nombreuses : incidents digestifs, dans 1/4 des cas ; cutanés dans 4 cas ; des états fébriles dans 3 cas, 2 albuminuries mais surtout 2 agranulocytoses dont une mortelle.

Cet auteur vérifia l'inefficacité de la L pénicillamine et envisagea les différents autres modes d'action du produit :

- action sur les ions sulfhydriques du sérum.
- ntagonisme vis-à-vis de la pyridoxine qui serait indispensable à la synthèse dans anticorps.

En définitive, la d-pénicillamine agirait au niveau périphérique sur les anticorps circulants, mais aussi au niveau cellulaire de production, ce qui en ferait un corps voisin des immunosuppresseurs proprement dit.

III.- Une troisième possibilité consiste en effet à agir à l'étage cellulaire, au niveau des cellules immunologiquement compétentes, et en particulier sur les lymphocytes responsables de l'immunité retardée. Ces cellules en multiplication constante sont particulièrement sensibles à l'action des produits agissant sur la division ou sur le métabolisme cellulaire, c'est la raison de l'emploi des drogues cytostatiques ou cytolytiques utilisées dans le traitement des leucoses ou des cancers.

Une meilleure connaissance de leur action est le fruit de multiples travaux d'abord expérimentaux consacrés à la réduction ou à la suppression de la réponse immunitaire dans le but de faire tolérer des greffes d'organes, notamment greffe de peau, greffe de rein surtout. C'est ainsi que CALNE montra que la 6 Mercaptopurine augmentait le temps de survie du rein transplanté, chez le chien, que l'azathioprine semblait plus efficace, mieux tolérée, plus maniable en permettant de réduire la formation des anticorps chez la souris. Cet auteur et MURRAY (74) multiplièrent avec leurs collaborateurs (1) les essais de divers produits (Actino mycine, Méthotrexate, Cortisone) et de la radiothérapie dans différentes conditions.

Parmi les travaux théoriques consacrés à ce problème général, il convient de citer ceux de SCHWARTZ, DAMESHEK et leurs collaborateurs en 1958 et 1959-1960 (17 - 91 - 92 - 93), de GOH et collaborateurs en 1961 (33), de WAKSMAN en 1962 (100), de LA PLANTE en 1962 (60), de LEVIN et ses collaborateurs en 1964 (62), de MOENS (72). Ces auteurs s'attachent à l'étude de l'action de divers produits notamment Azathioprine, 6-Mercaptopurine, Actinomycine. En 1963, HITCHINGS et ELION (43), firent une revue générale exhaustive de ces problèmes. En raison des résultats expérimentaux favorables, et des données théoriques satisfaisantes, des tentatives thérapeutiques par ce type de produit furent faites dans des maladies dont l'origine auto-immune certaine laissait à penser qu'on pourrait obtenir en utilisant la 6-Mercaptopurine et la Thioguanine, des résultats favorables. Après DAMESHEK et SCHWARTZ, utilisant le 6-Mercaptopurine et la Thioguanine dans les syndromes hématologiques, TAYLOR (97) obtint un succès clinique et hématologique dans un cas d'anémie hémolytique auto-immune par des cures répétées de différents produits : Triethylène mélamine, chlorambucil, cyclophosphamide. WEISS, DEMIS 1963 et leurs collaborateurs (103) améliorèrent grandement deux malades atteints de purpura hyperglobulinique par la Thioguanine.

Les maladies non hématologiques devaient bénéficier de ces résultats ; si au début les tentatives thérapeutiques en rhumatologie avaient un caractère plutôt empiriques, progressivement, s'est affirmée la connaissance des désordres immunitaires et des moyens de les combattre. Dans le cadre particulier de la polyarthrite rhumatoïde certains arguments permettent de penser que les drogues immuno-suppressives ont une action :

Sur les maladies les plus proches de la polyarthrite rhumatoïde

1.- WARD et ses collaborateurs (102) démontrèrent qu'il était possible de prévenir l'arthrite expérimentale du rat à l'adjuvant par le Méthotréxate, la 6-Mercaptopurine et l'irradiation totale du corps. La réaction cutanée à la tuberculine n'était cependant pas modifiée ; ces auteurs par ailleurs, constatèrent une suppression parallèle de l'inflammation précoce au lieu d'injection de l'adjuvant qui serait en faveur d'une action anti-inflammatoire des produits, indépendante de leur effet sur les mécanismes immunologiques.

2.- KALLIOMAKI et ses collaborateurs (56) obtinrent eux aussi une inhibition de la polyarthrite du rat à l'adjuvant par la 6-Mercaptopurine, mais sans inhibition simultanée de la réaction tuberculinique.

3.- SANTOS (88) a montré que la maladie homologue du rat après greffe de moelle, de sang ou de rate voit ses effets diminués par le Méthotréxate ou par le Cyclophosphamide si ces drogues sont administrées avant le deuxième jour qui suit la greffe ; après le septième jour le Méthotréxate est inefficace, alors que le Cyclophosphamide semble réduire la dermatose ; dans ces mêmes conditions la Cortisone est sans effet.

4.- Les cytostatiques peuvent inhiber in vivo les cultures de lymphocytes. Sur culture de lymphocytes issus de malades atteints de polyarthrite rhumatoïde, il semble possible de tester la sensibilité aux cytostatiques, ce qui selon CIOBANU et ses collaborateurs (14) constitue un argument biologique supplémentaire à l'appui de l'utilité de ce moyen thérapeutique.

REVUE DES RESULTATS DES TRAITEMENTS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE PAR LES IMMUNO-SUPPRESSEURS

C'est de 1951 que datent les premiers travaux cliniques concernant l'emploi des cytolytiques dans la polyarthrite rhumatoïde. JIMENEZ-DIAZ (51-52), rapporta les résultats concernant 65 malades traités par le Chloréthazine (3 à 4 injections de 4 à 6 mg par voie intra-veineuse) ; ils furent excellents dans près de 60 % des cas, satisfaisants dans 10 % des cas, nuls dans 30 % des cas. L'idée pathogénique qui guidait cet auteur était que la polyarthrite rhumatoïde était une maladie par "dysréaction", terme imprécis, mais cependant voisin de la notion actuelle de réaction dysimmunitaire, et que la moutarde à l'azote ayant des propriétés en commun avec l'ACTH et les cortisoniques méritait donc d'être essayée.

Cette même année GUBNER et ses collaborateur (37-38) publièrent une étude sur les possibilités d'une suppression thérapeutique de la "réactivité tissulaire" en comparant les effets de la cortisone et de l'aminoptérine dans le psoriasis ; utilisant cette dernière drogue dans 14 cas de polyarthrite, ils constatèrent malgré la brièveté du traitement 10 améliorations notables de la maladie articulaire, mais aussi de fréquentes complications : stomatites, purpura, diarrhée, crampes, alopécie.

En 1954, ROBECCHI, CASTEGNESA et DANEO (86) publièrent une série de 63 cas de polyarthrite rhumatoïde traitée par le chloréthazine (5 mg par injection intraveineuse tous les 2 ou 3 jours, en 2 séries de 4 injections avec un intervalle de 8 à 20 jours entre deux séries.) Leurs résultats furent favorables dans près de 70 % des cas. L'hypothèse de ces auteurs était que la moutarde avait des propriétés voisines de celles de la cortisone sur les signes

biologiques, mais ils citent des travaux qui invoquent "une action directe sur les tissus mésenchymateux".

En 1961, DECKER et ses collaborateurs (18) traita 4 cas sévères de polyarthrite rhumatoïde maligne par la 6 - Mercaptopurine ; 3 décès survinrent mais l'amélioration présentée par le quatrième malade fut telle que les auteurs estimèrent que cet essai méritait d'être poursuivi. Leur raison pathogénique était que la 6-Mercaptopurine, antipurine, s'opposait à la formation cellulaire des anticorps. Cette même idée fut présentée par de SEZE et KAHN en 1962 (55) proposant comme produit le chlorambucil.

Cette même année O'BRIEN, BUNIM et Coll., utilisèrent l'améthoptérine (Méthotrexate), dans 23 cas de psoriasis, de rhumatisme psoriasique, et de polyarthrite rhumatoïde. L'amélioration obtenue sur les arthrites et le psoriasis fut certaine mais modérée. Les incidents toxiques furent nombreux mais réversibles.

En 1964, GALENS et Coll. (29) traita par la 6-Mercaptopurine et l'Azathioprine 2 cas de polyarthrite rhumatoïde classique rebelle aux traitements habituels. Les résultats cliniques furent favorables, après des périodes thérapeutiques de 4 à 9 mois, mais des rechutes suivaient l'arrêt du traitement sensibles cependant à sa reprise. La biologie fut inchangée. Des biopsies synoviales ont révélé une diminution de l'infiltration lymphocytaire. Aucun accident hématologique n'est signalé mais une stomatite récidiva quatre fois chez le même malade.

MOENS (72) à l'occasion d'une étude sur l'aspect immunologique de la polyarthrite rhumatoïde rapporta l'observation d'une forme sévère, largement cortisonée, mais néanmoins en poussée qui vit son état s'améliorer et ses doses de cortisone réduites après 5 semaines de traitement par 150 mg d'Azathioprine par jour et 360 gamma d'Actinomycine C par semaine, sans incidents mais aussi sans modification sérologique.

En Juin 1964, au Congrès d'Aix-les-Bains, de SEZE et KAHN (94) présentèrent la première série de 12 malades (polyarthrite sévère) traités par le Chlorambucil avec 10 résultats favorables.

MYLES en 1964 traita 7 polyarthrites rhumatoïdes sévères par les 6-Mercaptopurine à la dose de 2,5 mg par jour pendant 28 jours pour obtenir une

baisse de globules blancs, puis à une dose réduite à 1mg. par jour. De nombreux incidents toxiques furent observés notamment sanguins avec pour conséquences deux décès. Il supposa que la moelle des malades atteints de polyarthrite rhumatoïde est d'une sensibilité inhabituelle à la drogue. Cependant, il obtint des améliorations cliniques et biologiques. A l'occasion de cette publication, BOURNE (6) rapporta 3 cas traités par le Melphalan et ST JOHN DIXON (20) plusieurs cas traités par le même produit mais avec deux décès. MOENS et BROCTEURS utilisèrent l'association Azathioprine-Actinomycine C tout en poursuivant la cortico-thérapie chez 13 malades : 11 polyarthrites et 2 lupus. Leurs résultats cliniques furent considérés commes bons dans 4 cas, 5 intolérances digestives ou sanguines furent régressives à l'arrêt du traitement. Les perturbations biologiques ne furent pas influencées.

LORENZEN et coll. (63) utilisèrent l'association 6-Mercaptopurine-Azathioprine chez 25 malades dont 11 polyarthrites rhumatoïdes et 5 lupus érythémateux disséminés pendant une période de 1 à 10 mois. Ils obtinrent 8 améliorations cliniques dans les cas de polyarthrite, et 3 dans les cas de lupus. Les modifications sérologiques n'ont pas été modifiées de façon significatives. Les incidents furent nombreux, digestifs (1/3 des cas), sanguins (1/2 des cas) dont 2 pancytopénies brutales, mortelles avec septicémie.

CIOBANU et Coll. (14) se montrèrent satisfaits de l'emploi du Cyclophosphamide dans 20 cas de polyarthrite rhumatoïde. Ils utilisèrent le produit à la dose de 4 g. par cure répétée deux ou trois fois. Les résultats ont été bons dans 7 cas permettant 3 sevrages corticoïdes, satisfaisants dans 10 cas. Les auteurs ont noté une influence du traitement sur les signes, biologiques de la maladie. La tolérance a été bonne.

Les différentes tentatives de traitement de la polyarthrite rhumatoïde sont résumées dans le Tableau I.

Parallèlement étaient soumises à ces traitements, avec des résultats encourageants, d'autres affections

1.- affections dans lesquelles interviennent une anomalie immunitaire ou pour lesquelles un mécanisme dysimmunitaire est envisagé. (maladies auto-immunes, allergiques) telles :

- Le lupus érythémateux disséminé (Tableau II)

TABLEAU I

Auteurs	Réf.	Nombre de P.R. traitées	Produit utilisé	Effet clinique	Toxicité	Décès
BARNET	3	1	Pénicillamine	+		
BOURNE	5	3	Melphalan	±	++	
CIOBANU	14	20 malades traités	Cyclophosphamide	++	+	
DECKER	18	4	6 Mercaptopurine	+	++	3
DIXON St.J.	20		Melphalan	+	++	2
GALENS	29	2	6 Mercaptopurine Azathioprine	+		
GUBNER	38	14	Aminoptérine	+	++	
JAFFE	48	1	Pénicillamine	++		
JAFFE	49	21	Pénicillamine	++	++	
J. DIAZ	51	65	Chloréthazine	++		
LORENZEN	63	11 sur 25 malades	6 Mercaptopurine Azathioprine	++	++	2
MOENS	72	1	Azathioprine Actinomycine C	++	+	
MOENS	73	11 sur 13 mal.	Azathioprine Actinomycine C	+	+	
MYLES	75	7 sur 8 malades	6 Mercaptopurine	+	++	2
O'BRIEN	76	7 sur 23 malades	Méthotrexate	±	++	
PROHASKA	82	4	Pénicillamine	++		
ROBECCHI	86	63 sur 69 mal.	Chloréthazine	++	±	
De SEZE	94	12	Chloraminophène	+++	±	
De SEZE	95	1	Chloraminophène Pénicillamine	+++	0	
THOMSON	98	1	6 Mercaptopurine			

Auteur	Réf.	Produit utilisé
CARPENTIER	10	Thioguanine
CHENG	12	Cyclophosphamide
CIOBANU	14	Cyclophosphamide
DAMESHEK	17	Chlorethazine
DEMIS	19	Thioguanine
DUBOIS	21	Chloréthazine
DUBOIS	22	Corticoïdes
DUSTAN	23	Chloréthazine
EISEN	25	Thioguanine
HILL	42	Cyclophosphamide
LANGE	59	Corticoïdes
LEE	61	6 Mercaptopurine
LORENZEN	63	6 Mercaptopurine et Azathioprine
MACKAY	67	6 Mercaptopurine et Azathioprine
MYLES	75	6 Mercaptopurine

Tableau II.- Produits utilisés dans les différentes tentatives de traitement du Lupus érythémateux disséminé.

- La pseudo polyarthrite rhizomélique et l'artérite temporale (63)
- La sclérodermie (19 - 25 - 31)
- La dermatomyasite (19)
- L'eczéma congénital (19 - 25)
- L'asthme - (63)
- Les syndromes néphrotiques (16 - 35)
- La rectocolite ulcéro-hémorragique (7 _ 104)

2.-- Affections très variées où existe une prolifération cellulaire bénigne sur laquelle on souhaite agir, telles :

- Le psoriasis et le rhumatisme psoriasique - (Tableau III)

Auteur	Réf.	Produit utilisé
CALABRIS	9	Triacetyl Azauridine
DEMIS	19	Thioguanine
O'BRIEN	76	Méthotrexate
ROBECCHI	86	Chlorethazine
GUBNER	38	Aminopterine

Tableau III : produits utilisés dans différentes tentatives de traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique.

- Le lichen chronique simplex (19 - 25)
- L'entérite régionale (104).

LES DIFFERENTS PRODUITS UTILISES

DANS UN BUT IMMO-SUPPRESSEUR

A côté des radiations ionisantes permettant une action lytique directe sur les cellules, à côté des corticostéroïdes provoquant une déplétion des cellules immunologiquement compétentes, les drogues à visée immuno-suppressive sont empruntées à l'arsenal thérapeutique de la cancérologie ; elles sont employées dans le but de détruire lymphocytes et plasmocytes responsables de la formation des anticorps anormaux.

Selon les origines des agents chimio-thérapiques, G. MATHE et G. BRULE (68) distinguent 3 groupes de substances :

- Les produits de synthèse.
- Les substances produites par les micro-organismes.
- Les substances extraites de plantes.

Les produits immo-suppresseurs étant essentiellement recrutés dans les deux premiers groupes. - Tableau IV -.

Nature des produits	Dénomination	Nom spécialisé	Références
Produits de synthèse A.- ALCOYLANTS dérivés à groupement bêta-chroroéthylamine	H2 N Chlorethazine	Caryolysine	11-17-21-23-51-52-86-104
	Chlorambucil	Chloraminophene Leukeran	4-16-30-55-68-71-94-95 97-26
	Cyclophosphamide	Endoxan Cytoxan	12-14-41-42-89
	CB.30.25 Isomere L	Sarcolysine Melphalan	6-20-75
dérivés à groupement éthylène imine	T.E.M.		21-97
	Triethylene phosphoramide	T.E.P.A.	
	Thio-triethylene phosphoramide	Thio T.E.P.A.	27-36-50
B.-ANTIMETABOLITES	Amethopterine	Methotrexate	76-88-102
	Aminoptérine		37-38
	Mercapto-6-purine	Purinethol	18-29-32-33-44-56-61-62-63-67-74-75-79-90-91-92-98-102-60
	Azathioprine	Imuran	7-8-29-63-67-73-105
	Mercapto-6-amino-2-purine	Thioguanine	10-19-25-103
	Triacétyl azauridine		9
C.- AUTRES PRODUITS	Nitrofurantoine		
Substances extraites de micro-organismes	Actinomycine C		8-73
	Actinomycine D		85
Substances extraites des plantes	Vincaleucoblastine	Velbe	ce travail
Cas particuliers Thiols réducteurs	Pénicillamine		3-5-18-46-47-48-49-55-69-82-83-95
Cortisoniques	Prednisone Triamcinolone, etc...		22-37-59-97

TABLEAU IV

I.- PRODUITS DE SYNTHESE

Parmi eux, on distingue :

- Les agents alkylants
- Les antimétabolites
- et d'autres produits.

A.- LES AGENTS AIKYLANTS

agissent sur la division cellulaire.

1.- Les uns sont des dérivés à groupement beta-chloro-éthylamine ou moutarde à l'azote. Ils sont caractérises par l'existence d'une ou plusieurs chaînes alcoyles qui par leur grande réactivité peuvent se combiner avec les groupements actifs des nucléoprotéines et dénaturer les acides désoxy-ribo-nucléiques, et inhiber les mitoses.

- Dans la série aliphatique il faut citer le Methyl-bis (beta-chloro-ethyl) amine ou Chlorethazine.(Caryolysine)
- Dans la série aromatique l'acide p.bis (chloro-2 ethyl-amino) phenyl butyrique ou chlorambucil ou CB 1348 (Chloraminophène-Leukeran)
- le N.N. bis (bêta-chloro éthyl) N'O. propylène phosphoramide ou cyclophosphamide (Endoxan, Cytoxan)
- et le p di (chloro-2-ethylamino phenylamine (ou Sarcolysine au Melphalan)

2.- Les autres sont des dérivés à groupement éthylène imine parmi lesquels sont utilisés :

- le Tri éthylène Melamine (T.E.M.)
- le Tri éthylène phosphoramide (T.E.P.A.)
- et le thio-tri-éthylène phosphoramide (thio T.E.P.A.).

B.- LES ANTIMETABOLITES

inhibent la synthèse des nucléoprotéines des chromosomes par un mécanisme de compétition ; ces substances étant de constitution voisine des métabolites indispensables à cette synthèse.

1.- Les uns sont des antifoliques : anti-enzymes inhibant la formation d'acide folinique à partir de l'acide folique représentés par :

- l'acide N.bis méthyl pteroyl glutamique ou améthoptérine (Méthotrexate)
- l'acide 3'5' dichloro 4 amino-methyl ptéroyl glutamique ou aminoptérine.

2.- Les autres sont des antipurines inhibant des phénomènes d'interconversion de l'adénine ou guanine au sein du métabolisme des purines, et intervenant en compétition du système enzymatique favorisant l'union des bases puriques et du ribose, représentés par :

- la mercapto 6 purine (Purinethol)
- son précurseur, l'Asathioprine (Imuran)
- la mercapto 6 amino 2 purine (Thioguanine)

C.- Parmi d'autres produits de synthèse, la Nitrofurantoine et peut être même le Thalidomide aurait des propriétés immuno-suppressives.

II.- LES SUBSTANCES EXTRAITES DES MICRO-ORGANISMES : antibiotiques extraits de de streptomyces chrysomallus, dont le principal est l'Actinomycine C, agiraient en bloquant la transmission du code ADN-ARN messager.

III.- LES SUBSTANCES EXTRAITES DES PLANTES, parmi lesquelles la Vincaleucoblastine (Velbé) extraite de la pervenche (vinca rosea), antimitotique par action sur le fuseau ; antimétabolite agissant sur l'utilisation de l'acide glutamique.

IV.- On peut rapprocher de ces composés certains corps thiol réducteurs qui, s'ils interviennent dans la dénaturation des anticorps circulants, par dépolymérisation des 19 S macroglobulines, ont sans doute une action cellulaire sur la production de ces anticorps ; c'est le cas de la β β diméthylcystéine ou pénicillamine (49).

V.- Enfin les CORTICOSTEROIDES .

INCIDENTS ET ACCIDENTS

Les incidents digestifs sont d'observations courantes : Anorexie, nauséés vomissements, diarrhée (63-76). Ils peuvent céder à un traitement symptomatique ou imposer l'abandon du produit ; plus rarement peuvent se voir des stomatites ou des syndromes abdominaux aigus (38).

Les lésions cutanées sont plus rares, mais, par contre, l'alopécie partielle ou totale est fréquente après un traitement par le Cyclophosphamide ou les antifoliques, de même que le blanchiment des cheveux (76-38). Ces symptômes régressent en quelques mois.

Les effets pyrogènes sont rares mais ont été signalés (90-49) de même que l'apparition de crampes musculaires (38).

Le risque rénal est discuté bien que les antimétabolites aient été utilisés avec un certain succès dans les glomérulo néphrites (11), dans la néphrite lupique (21), dans les syndromes néphrotiques (16-35).

Il ne semble pas avoir été observé de complications neurologiques, les immuno-suppresseurs intervenant sur des cellules à indices mitotique élevé.

Ils peuvent retarder le processus de cicatrisation.

Quant à l'attente hépatique, elle est possible (76), son nécanisme est discuté. Inversement, l'hépatite lupique semble réagir favorablement à la 6 Mercaptopurine.

En fait, les risques que font courir ces thérapeutiques sont surtout hématologiques et infectieux et leur action sur les éléments figurés du sang peut certes réaliser une lymphopénie, but recherché, mais aussi atteindre les autres lignées, granulopénie, thrombopénie, ou anémie ou pancytopénie soit réversibles à l'arrêt du traitement, soit, au contraire dramatiques.

Quant au risque infectieux, il s'explique par la granulopénie, mais aussi probablement par la suppression provoquée par ces drogues de la formation des anticorps aux stimulations antigéniques primaires bactériennes ou virales (62).

LE CHLORAMBUCIL

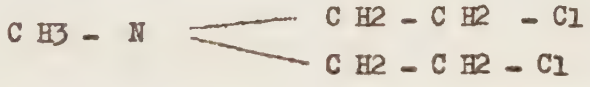
Dès 1962, de SEZE et KAHN (55) dans le but d'obtenir une immuno-suppression dans la polyarthrite rhumatoïde envisageaient l'emploi des cytostatiques et en particulier du chlorambucil.

Le Chlorambucil fut synthétisé en 1953 par EVERETT, ROBERT et ROSS (26) ; il se révéla être un inhibiteur puissant de la tumeur 256 de WALKER du rat, les expériences ultérieures montrèrent son action préférentielle sur la lignée lymphoïde.

C'est l'acide .-Bis (2 chloroethylamino) phenyl butyrique

2 Chloro-éthylamino Phényl-Butyrique

Sa formule est dérivée de celle de la moutarde à l'azote :



et il fait partie de la catégorie des drogues alkylantes dérivées de l'éthylène imine

Le Chlorambucil se caractérise par une toxicité aigue assez faible chez l'animal ; il possède la particularité de produire une très importante diminution des lymphocytes ganglionnaires et périphériques ce qui explique qu'on l'emploie en hématologie assez spécifiquement contre les lymphosarcomes et les leucoses lymphoïdes où il se révèle suivant J. BERNARD - G. MATHE et M. WEIL, un agent "aisément maniable et peu toxique", impression partagée par les divers auteurs qui l'ont utilisé (71).

Les doses utilisées dans cette indication sont de 0,1 à 0,2 mg/1 Kg/par jour. La durée du traitement est en général de quelques semaines, elle a pu être portée par GALTON et Coll. (30) à 6 et 12 mois sans incident et jusqu'à une dose totale de 1 g 93 en traitement continu. Cet auteur a cependant rapporté la possibilité de dépression médullaire à partir d'une dose totale de 500 mg du produit.

Ce médicament est commercialisé en France sous la forme de comprimés dosés à 2 milligrammes.

JUSTIFICATION DE L'EMPLOI DU CHLORAMBUCIL

Trois raisons ont présidé au choix du chlorambucil dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

1° - Raison théorique :

Si, comme cela parait probable, il existe une hyperimunité retardée anormale dans la P.R. il semble logique de s'attaquer directement à la lignée lymphoïde, aux lymphocytes agressifs qui en seraient responsables.

2° - Raison pratique :

La toxicité du produit qui, parait bien moindre que celle des autres drogues, la possibilité d'administration prolongée, le respect relatif des lignees érythrocytaires, granulocytaires et plaquettaires constituent autant d'éléments favorables à son emploi pour des traitements qui peuvent être longs.

3° - Raisons coincidentielles:

En moins d'un an et demi, il a été observé dans le service trois cas de coïncidence de leucose lymphoïde chronique et de polyarthrite rhumatoïde certaine (54)

L'un de ces cas reçut en 1961 un traitement de 2 mois par le Chlorambucil. Il recevait par nécessité, 10 mg de prednisone par jour. Deux ans plus tard, il était en rémission totale, et de la polyarthrite rhumatoïde et de la leucose lymphoïde, travaillant normalement.

MATERIEL ET METHODES

Ce travail a été effectué au Centre Viggo Petersen, Clinique Médicale de l'Hôpital de LARIBOISIERE (Paris), Service du Professeur de SÈZE ; 40 malades ont été traités, 33 femmes et 7 hommes, âgés de 23 à 79 ans. La répartition des âges était la suivante :

de 20 à 30 ans	:	2 malades
31 à 40 ans	:	3 -
41 à 50 -	:	6 -
51 à 60 -	:	15 -
61 à 70 -	:	8 -
71 à 79 -	:	6
		40 malades.

Il s'agit, dans tous les cas de polyarthrite rhumatoïde classique au sens de l'A.R.A. (86) soit : 37 polyarthrites séro-positives :

- dont 1 était associée à une leucose lymphoïde chronique (N° 18)
- dont 3 étaient compliquées de périartérite noueuse, traduite cliniquement par une angéite nécrosante et une multinévrite, et, prouvée histologiquement sur le biopsie musculaire (N° 5 - 22 - 29).
- dont 3 étaient associées à la présence de cellule LE ; deux d'entre elles présentaient en outre des signes de la maladie lupique (25 - 31 - 35).

et 3 polyarthrites séro-négatives, mais dont les données de l'examen de la synoviale fournissaient le septième critère nécessaire pour inclure la maladie dans les polyarthrites du groupe classique.

La durée d'évolution de la maladie au moment du traitement était de 1 à 36 ans soit :

1 à 2 ans	:	10
3 à 5 -	:	11
6 à 10 -	:	7
11 à 20 -	:	7
20 à 36 -	:	5
		40

SELECTION DES MALADES :

Nous avons retenu les formes les plus sévères de polyarthrite rhumatoïde observées dans le Service depuis trois ans ; celles nécessitant 10 mg ou plus de Prednisone (33 cas), dose qu'il était impossible d'abaisser, celles dont la surcharge corticoïde entraînait des complications propres à cette thérapeutique, celles enfin ou la corticothérapie était formellement contre-indiquée. Ainsi, les raisons qui nous ont incité à traiter par le Chlorambucil ces malades sont les suivantes :

8 ulcères gastro-duodénaux confirmés radiologiquement (cas N° 2 - 4 - 14 - 15 - 23 - 24 - 38 - 40).
2 gastrectomies (cas N° 10 - 39) - 3 troubles digestifs divers (N° 7-8-11)
12 déminéralisations sévères (cas N° 1 - 2 - 9 - 17 - 23 - 25 - 32 - 33 - 34 - 35 - 36 - 39).
4 myopathies cortisoniques (cas N° 3 - 12 - 26 - 28)
2 diabètes (cas N° 14 - 28).
3 troubles psychiques (cas N° 17 - 25 - 32)
1 amylose (cas N° 15)
et enfin, les 3 cas de polyarthrite maligne évoluant sous traitement (cas N° 5 - 22 - 29).

Les conditions du traitement obéissaient à plusieurs critères : état stationnaire depuis trois mois, ou s'aggravant malgré les traitements habituels, possibilité d'hospitaliser les malades, ou tout au moins d'exercer sur eux une surveillance clinique et biologique rigoureuse.

Parmi les malades hospitalisés, le traitement ne fut institué qu'après un séjour d'un mois, pendant lequel les traitements antérieurs étaient poursuivis (salicylés, antimalariques, corticoïdes) associés aux mesures usuelles (plâtres de posture, infiltrations locales), sans permettre néanmoins l'amélioration qu'entraîne souvent la simple hospitalisation et le repos. Ultérieurement, ces malades furent suivis, soit dans le cadre de l'hospitalisation à domicile, soit de façon ambulatoire avec la même rigueur. D'autres malades ont été traités et suivis de façon ambulatoire moyennant un contrôle sévère.

La surveillance clinique tenait compte :

- de la courbe thermique
- de la raideur matinale

- du temps de marche
- du diamètre du gonflement synovial, de la douleur spontanée et provoquée par la mobilisation de l'articulation la plus douloureuse.
- de l'apparition ou de la disparition des nodules.
- de l'appréciation subjective du malade.

La surveillance hématologique comportait une numération sanguine avec formule leucocytaire et numération des plaquettes au moins hebdomadaires.

La vitesse de sédimentation globulaire était contrôlée chaque semaine, le taux de dépistage des réactions du facteur rhumatoïde, la recherche des cellules LE et des anticorps antinucléaires ont été faits avant et après le traitement.

En cours d'évolution traitée et en fonction de ces divers éléments, les doses de corticoïdes furent réduites très progressivement, alors que les autres thérapeutiques étaient maintenues (Aspirine, antimalariques).

Le Chlorambucil était administré à la dose moyenne de 12 mg par jour en trois prises orales. La durée des traitements a été la suivante :

- Inférieure à 8 semaines	16 cas
de 9 à 13 -	6 -
de 14 à 20 -	9 -
de 21 à 52 -	9 -
	40 cas

Pour certains traitements prolongés, des entractes thérapeutiques de un mois tous les trois mois, ou une réduction des doses à 6 mg par jour furent admis. Ainsi les doses totales de médicaments reçues varient de 144 mg à 2520 mg. La dose totale moyenne étant de 1020 $\pm$ 540 mg.

RESULTATS CLINIQUES

I.— RESULTATS GLOBAUX :

Ils furent appréciès en fonction de la condition générale des malades, de la température en particulier de l'état articulaire (douleur, raideur, inflammation locale) et du sevrage cortisonique total ou partiel.

Ils ont été aussi répartis :

Excellents (E) : absence de toute corticothérapie à l'issue du traitement, disparition des éléments cliniques objectifs de l'inflammation: rémission complète.

Bons (B) : Réduction de la dose de corticoïdes à un chiffre égal ou inférieur à la moitié de la dose antérieure: grande amélioration clinique.

Discutables (D) : réduction de la dose de corticoïdes qui n'atteint pas la moitié du chiffre initial ou à dose identique. amélioration clinique importante.

Echecs ou nuls (N) : les autres cas.

En nous référant à ces critères, nous avons constaté :

II excellents résultats

I3 bons résultats

II résultats discutables

5 échecs ou résultats nuls

soit: 24 résultats favorables sur 40 malades traités.

La dose moyenne de corticoïde administrée avant et après le traitement pour l'ensemble des 40 malades est passée de II $\pm$ 6 mg à 5 $\pm$ 4 mg, ce qui nous parait hautement significatif.

II.— L'ANALYSE de ces résultats globaux nous laisse à penser que ni le sexe ni l'âge, ni les traitements antérieurs n'interviennent.

... ...

a) En fonction de l'ancienneté de la maladie, il nous semble que c'est dans les formes n'évoluant que depuis moins de 6 ans que les chances de résultats favorables soient les plus grandes . (Tableau V).

Ancienneté de la PR	E. B	D.N.	
I - 2 ans	8	2	
3 - 5 ans	8	3	
6 - I0 ans	3	4	
II - 20 ans	2	5	
> - 20 ans	3	2	
TOTAL	24	I6	= 40

Tableau V. : Relation entre l'ancienneté de la maladie et les résultats excellents et bons d'une part, discutables et nuls d'autre part sur 40 malades.

b) La durée du traitement ne semble pas intervenir : ainsi certains malades (9 cas sur 24 résultats favorables) ont réagi vite et bien; chez d'autres, malgré un résultat immédiat, médiocre, la prolongation du traitement a permis une évolution favorable (I5 cas sur 24 résultats favorables). Inversement, des traitements prolongés se sont révélés inefficaces. Quant à l'interprétation des traitements brefs, elle doit tenir compte des arrêts imposés par les incidents d'une part, et du fait que l'appréciation du résultat a été faite en cours d'évolution traitée chez certains malades d'autre part. (Tableau VI)

Durée du traitement en semaines	E.B	D.N.
0 - 8	9	7
9 - I3	4	2
I4 - 20	7	2
> - 20	4	5
TOTAL	24	I6

Tableau VI : Relation entre la durée du traitement en semaines et les résultats cliniques excellents et bons, discutables et nuls sur 40 malades.

III.- CAS PARTICULIERS

a) Les polyarthrites rhumatoïdes malignes

3 polyarthrites rhumatoïdes malignes avec périartérite noueuse prouvées histologiquement furent traitées.

Cas N° 5 : Il s'agissait d'une jeune fille de 34 ans dont la polyarthrite apparue deux ans plus tôt était sévère nécessitant plus de 20 mg de Prednisone par jour. Malgré ces doses survint une multinévrite à forme paraplégique et une angéite nécrosante. Le Chlorambucil fut administré pendant 10 semaines, associé à la Pénicillamine dont elle reçu 80 gr (2 g. par jour). On constatait après ce traitement la cicatrisation des lésions cutanées, la régression des signes neurologiques, une franche amélioration de l'état douloureux et inflammatoire alors que la dose de Prednisone quotidienne pouvait être abaissée de 27 mg à 15 mg. Six mois plus tard, l'amélioration restait stable.

Cas N° 22 : Il s'agissait d'un homme de 39 ans dont la polyarthrite rhumatoïde relativement récente (4 ans) présentait une poussée maligne avec multi névrite que le traitement antérieur (15 mg de Prednisone) ne contrôlait pas. Devant la sévérité du tableau clinique, le traitement par le Chlorambucil fut institué, la multinévrite n'en continuant pas moins d'évoluer. La Pénicillamine fut ajoutée au traitement pendant 84 jours (soit 168 g). Cette association thérapeutique a permis une amélioration remarquable, une guérison de l'angéite de la multinévrite, autorisant l'abandon de tout traitement ; avec un an de recul, la rémission restait stable. Le malade travaille à nouveau normalement.

Cas N° 29 : Il s'agissait d'un homme de 64 ans dont la polyarthrite rhumatoïde ayant débuté 8 ans auparavant était l'objet d'une poussée inflammatoire sévère avec une multinévrite. Le traitement par la pénicillamine s'avérant insuffisant, l'adjonction de Chlorambucil permit une stabilisation des signes neurologiques et une amélioration de l'état douloureux et inflammatoire, sans possibilité immédiate de réduire les doses de Prednisone, 10 mg par jour, restant nécessaire ; mais avec un recul de deux ans, la dose de Prednisone a pu être réduite à 5 mg et le malade a repris son travail.

b) Polyarthrites rhumatoïdes et leucose lymphoïde chronique

Un cas de leucose lymphoïde chronique avec polyarthrite rhumatoïde fait partie de notre étude (cas N° 18). Le caractère peu évolutif de la ma-

ladie sanguine n'avait pas justifié jusqu'alors un traitement spécifique. La polyarthrite rhumatoïde associée, ancienne de 20 ans, était en poussée que 10 mg de Prednisone ne contrôlait pas. Un traitement de 8 semaines par le Chlorambucil permit une rémission de la leucose et de la polyarthrite et une suppression de toute thérapeutique; avec un recul de 3 ans, cette rémission reste stable.

On peut rapprocher de ce cas celui d'un autre malade du service (non inclus dans notre tableau général parce que non suivi toujours par nous), qui dans les mêmes conditions (association d'une leucose lymphoïde chronique et d'une polyarthrite rhumatoïde), et en raison de l'aggravation progressive de la maladie articulaire et des signes de surcharge cortisonique (20 mg de Prednisone par jour) fut traité par le Chlorambucil. Si les premiers résultats furent discutables (après 1680 mg du produit) sur les signes articulaires, les résultats tardifs après deux ans de traitement discontinu sont bons.: rémission complète et de la leucose sur les plans clinique et hématologique, et de la polyarthrite bien contrôlée avec 10 mg de Prednisone.

c) Polyarthrite rhumatoïde avec cellule LE.

Dans trois observations des cellules LE furent retrouvées chez nos malades.

Cas N° 25 : il s'agissait d'une femme de 56 ans, dont la polyarthrite rhumatoïde apparue 5 ans auparavant était en poussée, s'associant à un syndrome de GOUGEROT-SJÖGREN, des manifestations lupiques cutanées, une multinévrite. La découverte des cellules LE confirmait le diagnostic de lupus érythémateux disséminé cliniquement suspecté. L'existence de troubles psychiques et d'une déminéralisation importante a été un argument supplémentaire pour instituer un traitement par le Chlorambucil. Il fut prolongé un an avec des poses thérapeutiques de un mois, tous les trois mois.

Une amélioration fonctionnelle s'est manifestée, mais la corticothérapie n'a pu être réduite que de 10 mg à 8 mg de Prednisone. Une poussée ultérieure n'a pas été plus sensible au traitement.

Cas n°31 : Il s'agissait d'une polyarthrite rhumatoïde chez une femme de 69 ans. Le lupus érythémateux disséminé se traduisait par une éruption lupique typique du visage et la présence de cellules LE. Un traitement de I7 semaines par le Chlorambucil a permis une disparition de l'éruption une franche amélioration de l'état général et articulaire. La dose de Prednisone a pu être abaissée de I0 à 3 mg; le sevrage total s'étant avéré impossible.

Cas n°35 : Il s'agissait d'une femme de 54 ans dont la polyarthrite rhumatoïde apparue I5 ans auparavant était en poussée, au cours de laquelle apparurent des cellules LE. Un traitement de 24 semaines ne permit pas de diminuer la dose de Prednisone (8 mg par jour) mais améliora la condition articulaire.

d) Les Polyarthrites séro-négatives.

Cas n°I0.: Il s'agissait d'une femme de 71 ans dont la polyarthrite rhumatoïde, ancienne de 5 ans était en poussée; la notion de gastrectomie et d'hémorragie digestive dûes aux corticoïdes en interdisait désormais l'emploi. Devant ce dilemme thérapeutique, un traitement par le Chlorambucil fut institué: quatre semaines et demie plus tard une rémission complète et stable était obtenue.

Cas n°38 : Il s'agissait d'une femme de 43 ans dont la polyarthrite rhumatoïde ancienne de 3 ans était en poussée invalidante, les corticoïdes étant contre-indiqués en raison d'un ulcère gastrique et d'un ancienne tuberculose pulmonaire, un traitement de quatre semaines par le Chlorambucil permit d'obtenir une rémission complète.

Cas n°37: Il s'agissait d'une femme de 25 ans; dont la polyarthrite rhumatoïde ancienne de II ans résistait à I0 mg de Prednisone par jour responsable d'un syndrome cushingoide important. Après huit semaines de traitement par le Chlorambucil, l'amélioration clinique était discrète, mais surtout l'apparition d'un purpura avec thrombopénie en imposait l'arrêt. La dose de Prednisone ne put être diminuée.

e) Dans cette série de 40 malades, un décès ne semble pas devoir être attribué au Chlorambucil (cas n°32) . Il s'agissait d'une femme de 55 ans dont la polyarthrite rhumatoïde, apparue trois ans plus tôt, très évolutive, était mal contrôlée par I0 mg de prednisone. L'existence de troubles

s-psychiques et d'une déminéralisation importante, a été un argument intervenant dans la décision de la traiter par le Chlorambucil. IO semaines plus tard, son état était inchangé , mais la dose de Prednisone ayant dû être majorée de IO à I5 mg, le traitement fut interrompu. Trois mois plus tard, cette malade est décédée au cours d'un syndrome infectieux sévère, compliqué d'un syndrome neurologique extra-pyramidal pour lequel nous n'avons pas d'explication certaine (on peut éventuellement invoquer la responsabilité dans ce syndrome neurologique, de la olistine administrée pour enrayer une infection à colibacilles due à l'injection de lait (!) intramusculaire effectué par un guérisseur consulté.

RESULTATS BIOLOGIQUES

I.- ELEMENTS FIGURES DU SANG

a) Le traitement n'a pas modifié le nombre des hématies, ni le taux de la valeur globulaire.

b) Le chiffre absolu de leucocytes a baissé en moyenne de 48 $\pm$ 25 %, la baisse extrême étant de 98 % dans le cas de leucose lymphoïde chronique.

c) Le chiffre absolu des polynucléaires a baissé en moyenne de 40 $\pm$ 27 %, celui des éosinophiles est en diminution dans 11 cas, en augmentation dans 5 cas.

d) le chiffre absolu des lymphocytes a baissé en moyenne de 75 $\pm$ 23 %.

La différence entre la chute des leucocytes et celle plus importante des lymphocytes est statistiquement significative et semble témoigner de l'action prédominante du Chlorambucil sur cette lignée en dehors de toute maladie sanguine.

Il ne semble pas cependant y avoir de corrélation entre la dose totale du produit reçue et le pourcentage de baisse des lymphocytes (Tableau VII) :

% de chute des lymphocytes	0 à 1000	> à 1000
0 à 50 %	8	7
> à 51 %	14	11
Total	22	18

Tableau VII : Rapports entre le pourcentage de chute du nombre des lymphocytes avant et après traitement, et les doses totales de Chlorambucil reçues en mg.

RESULTATS BIOLOGIQUES

I.- ELEMENTS FIGURES DU SANG

a) Le traitement n'a pas modifié le nombre des hématies, ni le taux de la valeur globulaire.

b) Le chiffre absolu de leucocytes a baissé en moyenne de 48 $\pm$ 25 %, la baisse extrême étant de 98 % dans le cas de leucose lymphoïde chronique.

c) Le chiffre absolu des polynucléaires a baissé en moyenne de 40 $\pm$ 27 %, celui des éosinophiles est en diminution dans 11 cas, en augmentation dans 5 cas.

d) le chiffre absolu des lymphocytes a baissé en moyenne de 75 $\pm$ 23 %.

La différence entre la chute des leucocytes et celle plus importante des lymphocytes est statistiquement significative et semble témoigner de l'action prédominante du Chlorambucil sur cette lignée en dehors de toute maladie sanguine.

Il ne semble pas cependant y avoir de corrélation entre la dose totale du produit reçue et le pourcentage de baisse des lymphocytes (Tableau VII) :

% de chute des lymphocytes	0 à 1000	> à 1000
0 à 50 %	8	7
> à 51 %	14	11
Total	22	18

Tableau VII : Rapports entre le pourcentage de chute du nombre des lymphocytes avant et après traitement, et les doses totales de Chlorambucil reçues en mg.

Il ne semble pas davantage exister de corrélation statistiquement valable entre le degré de la lymphopénie obtenue et le résultat clinique (Tableau VIII)

Chute du nombre des lymphocytes en %	E B	D N
0 à 50	9	7
> à 51 %	15	9

Tableau VIII.- Relation entre la qualité des résultats cliniques et le % de chute du nombre des lymphocytes après traitement.

II.- LA VITESSE DE SEDIMENTATION GLOBULAIRE

Les modifications de la vitesse de sédimentation après traitement par rapport à ces chiffres antérieurs ont été les suivantes : 4 fois la vitesse de sédimentation n'a pas varié, 13 fois elle s'est trouvée augmentée, 22 fois diminuée.

Le pourcentage de baisse de la vitesse de sédimentation paraît plus important dans le groupe des résultats cliniques favorables (Tableau IX) où cependant, dans 9 cas, la vitesse de sédimentation dépassait 50 mn à la première heure et où, dans 5 cas, elle était en augmentation par rapport à ses chiffres antérieurs.

	E B	D N
V.S. inchangée	2	2
V.S. augmentée	8	5
V.S. diminuée	13	9
Total	23	16

Tableau IX : Rapport entre les variations post-thérapeutiques de la V.S. et les résultats cliniques excellents et bons, d'une part, discutables d'autre part, sur 39 malades contrôlés.

III.- REACTIONS SEROLOGIQUES

A.- La réaction de WAALER-ROSE, et le test au Latex F2 effectués avant et après traitement ont permis de constater des différences non homogènes.

a) Les polyarthrites rhumatoïdes qui étaient séro-négatives le sont restées.

b) La réaction de WAALER-ROSE n'a pas été modifiée dans 10 cas ; le taux d'agglutination s'est trouvé augmenté 3 fois, diminué 16 fois. On ne retrouve pas de corrélation entre ces résultats et l'appréciation clinique. Ainsi, dans les résultats favorables (excellents et bons) 5 fois le facteur rhumatoïde était inchangé, 2 fois augmenté, et 10 fois diminué ; dans les résultats discutables et nuls, 5 fois inchangé, 1 fois augmenté et 6 fois diminué. Cette diminution avec une négativation de la réaction (cas N° 31) s'est produite 16 fois sur 29 malades contrôlés (Tableau X).

	E B	D N
W-R =	5	5
W-R ↗	2	1
W-R ↘	10	6

Tableau X : Relations entre les modifications du taux de la réaction de WAALER-ROSE et les résultats cliniques chez 29 malades contrôlés.

c) Le test au Latex n'a pas été modifié dans 16 cas, s'est trouvé augmenté 1 fois, diminué 10 fois ; aucune corrélation ne semble exister entre ces résultats et l'appréciation clinique.

Ainsi, dans les résultats favorables (excellents et bons) le taux de positivité du test est résté inchangé 9 fois, a diminué 8 fois ; dans les autres cas il est resté inchangé 7 fois, a augmenté 1 fois, et diminué 2 fois. Cette diminution avec une négativation (cas N° 31) s'est retrouvée pour 10 cas sur 27 malades contrôlés. (Tableau XI)

	E B	D N
Latex F2	9	7
↗		1
↘	8	2

Tableau XI : Relations entre les modifications du test au Latex F2 et les résultats cliniques chez 27 malades contrôlés.

La baisse du taux de facteur rhumatoïde observée dans notre série semble devoir être rapportée au traitement ; dans un groupe de contrôle de 40 polyarthrites rhumatoïdes séro-positives ayant eu à un an d'intervalle deux examens, les variations (5 en plus et 3 en moins) ne paraissent pas significatives.

d) Aucune relation n'apparaît entre la diminution du taux de facteur rhumatoïde et :

- la durée d'évolution de la maladie
- les modifications de la vitesse de sédimentation
- le degré de lymphopénie obtenue.

IV.- LES ANTICORPS ANTINUCLEAIRES

Parmi les trois cas de lupus érythémateux disséminés associés à la polyarthrite rhumatoïde, le taux des anticorps antinucléaires, apprécié par la recherche des cellules LE, n'a pas varié pour deux d'entre eux : (cas N° 25 et 35) mais le troisième a vu son taux augmenter (cas N° 31) alors que le facteur rhumatoïde disparaissait.

Trois malades porteurs au début de cellules de type B. de HELLER ont été retrouvés ultérieurement porteurs de cellules LE typiques.

Mais surtout, en cours de traitement, ou après son arrêt, on a retrouvé des anticorps antinucléaires inexistants lors des recherches antérieures : chez 4 malades sont apparues des cellules B., chez 3 malades des cellules LE . (Tableau XII).

0 → 0	0 → B	0 → LE	B → LE	LE ↗	LE id.	LE ou B → 0
25	4	3	3	1	2	0

Tableau XII : (B) : apparition de cellules B. de HELLER
(LE) : apparition ou augmentation (↗) des cellules LE.
Comparaison des résultats des recherches dans anticorps antinucléaires avant et après traitement chez 38 malades contrôlés.

Ainsi, 7 fois sont apparus des anticorps antinucléaires, 3 fois, il s'agissait d'excellents résultats cliniques, avec sevrage cortisonique, 2 fois de bons résultats, et 2 fois de résultats discutables, 4 fois les anticorps antinucléaires ont augmenté ; il s'agissait de résultats excellents 2 fois, bon 1 fois et discutable 1 fois (Tableau XIII)

	E B	D N
A.N. apparus ou augmentés	8	3
A.N. inchangés	0	2
A.N. diminué	0	0

Tableau XIII : Relations entre les variations des anticorps antinucléaires et les résultats cliniques.

Ces constatations peuvent être confrontées avec celles de KEMPER et ses Coll. (57). Ces auteurs surveillant 52 malades atteints de polyarthrite rhumatoïde, 14 d'entre eux étant traités avec de la Cortisone, 38 sans Cortisone, observa d'une part que les malades cortisonés constituaient des lésions de périartérite noueuse (4/14 contre 0/38) et d'autre part, que des cellules LE étaient plus souvent retrouvées dans ce premier groupe (14 % contre 5 %) et qu'elles apparaissaient avec prédilection au moment de la réduction des doses de corticoïde (18 %). Cependant, dans ce travail, l'état clinique des malades chez

lesquels étaient apparu des anticorps antinucléaires, n'était pas précisé.

Dans notre série, les anticorps antinucléaires sont apparus ou ont augmenté 8 fois sur 23 cas contrôlés évoluant favorablement, sevrés totalement ou de façon importante en corticoïdes (une de ces malades ne recevait pas de corticoïde -N°15) et 3 fois sur 15 cas pour lesquels les doses n'ont été que peu diminuées.(Tableau XIV)

	P.R. sans corticoïde	Sevrage total	par rapport à la dose initiale	
			= ou > 1/2	< 1/2
A.N. apparu		3	2	2
augmenté	1	1	1	1
inchangé				2
non retrouvé	2	4	9	10

Tableau XIV : Etude des anticorps antinucléaires par rapport aux réductions des doses de Prednisone chez 38 malades.

L'étude comparative des variations des anticorps antinucléaires et du facteur rhumatoïde chez 10 malades révèle que sur 8 augmentations des anticorps antinucléaires, 6 fois le taux du facteur rhumatoïde était en baisse, 1 fois inchangé, et 1 fois en hausse.

V.- L'IMMUNITE RETARDEE

Chez 12 malades, elle fut étudiée avant et après traitement au moyen de la réaction cutanée à la tuberculine (tuberculine 10 unités par voie intradermique) ; en aucun cas, elle ne nous a paru modifiée.

TOLERANCE

A.- La tolérance du produit fut dans l'ensemble bonne.

B.- Alors que 13 malades avaient des antécédents digestifs (8 ulcères, 2 gastrectomies, 3 troubles divers), il n'a été observé que deux hémorragies digestives (N° 4 - 23) chez les malades ulcéreux dont le traitement par la Prednisone avait été poursuivi en raison de la gravité de leur maladie, 4 malades se sont plaints de gastralgies qui furent d'ailleurs calmées par les pansements gastriques, sauf dans 1 cas (N° 7) où la persistance des troubles digestifs préexistants, et la mauvaise réponse à la thérapeutique ont justifié l'abandon du Chlorambucil.

C.- Sur le plan cutané, il fut observé un érythème attribué au traitement (N° 35) une érythrodermie psoriasiforme (N° 23) et deux zonas (N° 8 et 19).

D.- Un état infectieux sévère (N° 3) coïncidant avec une pancytopénie chez une malade en surcharge cortisonique a imposé l'arrêt du traitement. Antibiothérapie et transfusions ont corrigé cet accident ; un autre état infectieux (cas N° 1) n'a pas posé de problème particulier.
Il convient de signaler une mycose digestive (N° 4).

E.- A côté de la lymphopénie recherchée, l'étude et la surveillance des éléments figurés du sang ont révélé :

a) deux anémies en rapport avec une hémorragie digestive par ulcus ancien et attribuée à la Prednisone administrée simultanément (N° 4 et 23)

b) 4 leucopénies (N° 6 - 28 - 34 - 35) spontanément résolutives à l'arrêt momentané du traitement qui par la suite a pu être poursuivi sans incident.

c) plusieurs thrombopénies : si dans 24 cas, le nombre des plaquettes est resté inchangé, dans 7 cas, ce nombre est tombé entre 150.000 et 100.000 et dans 9 cas au-dessous de 100.000; soit :

- 3 thrombopénies isolées (N° 9 - 28 - 31), régressant spontanément à l'arrêt momentané du traitement pendant une semaine, ce dernier pouvant être poursuivi ultérieurement sans incident.

- 1 thrombopénie avec purpura isolée (N° 37) imposant l'arrêt définitif du traitement mais guérissant spontanément.
- 2 purpuras dans le cadre d'une pancytopénie (N° 1 et 3) imposant l'arrêt du traitement mais guérissant après transfusion.
- 3 thrombopénies modérées dans la cadre d'une pancytopénie partielle (N° 40 - 32 - 17) cédant à l'arrêt du traitement.

Ainsi, le Chlorambucil a entraîné une baisse des éléments blancs, plus importantes sur les lymphocytes que sur les autres lignées, mais cependant, il a été observé 9 incidents mineurs : leucopénies, pancytopénies partielles, thrombopénies régressant spontanément, et 4 accidents : 3 purpuras et une pancytopénie imposant l'arrêt du traitement, mais néanmoins réversibles et sans conséquence fâcheuse

F.- Certains malades chez lesquels la réduction des doses de corticoïdes a pu être importante ont accusé une fatigue que l'on peut attribuer, en l'absence de désordres hématologiques, à un sevrage, certes progressif, qui a pu révéler une insuffisance surrénale fonctionnelle temporaire.

RECUL

Pour 10 malades de cette série, nous avons un recul d'appréciation de deux ans et demi ; or, les résultats obtenus à la fin du traitement sont restés stables pendant cette période ; c'est le fait de 4 résultats excellents (N° 18 - 21 22 - 28), de 2 bons résultats (N° 8 et 19) ; de 3 résultats discutables ; une malade a été perdue de vue (N° 4).

En aucun cas, il n'a été observé de poussée secondaire, tout au moins dans ces délais ; ni d'aggravation par rapport à l'état antérieur.

TABLEAU GENERAL

1	2	3	4	5	6	7		8		9	10		11	12		13		14	15	16		17		18		19		20		21
N°	Sexe	AGE	Durée PR	Durée du Traitement	Dose totale	G-R		G B		%	Polynucléaires		%	Eosinophiles		lymphocytes		%	Plaquettes	V S		W-R		Latex		AN		Prednisone		Result CIL
						AV	AP	AV	AP		AV	AP		AV	AP	AV	AP			AV	AP	AV	AP	AV	AP	AV	AP	AV	AP	
1	F	76	5	12	842	4,2	3	6000	1900	-70	4140	1292	-69			1740	466	-73	300	31	60	18	1/320		1/2000		0	0	10	0	E
2	F	53	2	9	820	4,6	4,1	25.800	5.600	-80	10912	4.200	-61	243	0	1290	784	-40	330	210	95		1/320		1/2000				15	7	B
3	F	62	36	3	144	4,3	3,4	4000	1400	-75	2.600	434	-83			1120	126	-89	116	70	55	30	1/320		1/2000		0	0	10	10	N
4	F	39	4	6	740	4,2	4,7	5.800	4400	-30	5.200	4180	-20			890	132	-55	160	200	20	38	1/40	1/20	1/2000	1/2000	0	0	10	4	B
5	F	34	2	10	586	4,4	4,4	7.200	7.600	+5	5.616	6306	+12			1896	988	-24	270	200	2	65	1/320	1/320	1/2000	1/2000	0	0	27	15	B
6	F	52	3	21	1648	4	4,1	11.500	4400	-62	7.820	3872	-51			2760	1118	-60	220	260	45	18	1/80	1/80	1/2000	1/2000	0	0	10	10	D
7	F	56	14	5	420	4	3,9	6.200	9.600	+50	4464	6912	+57	186	96	1344	1824	+36	360	130	20	24	1/320		1/2000		0		10	10	N
8	F	63	21	12	1020	5	3,8	9.800	3.900	-60	9300	2808	-70			490	780	+60	230	230	49	72	1/60	1/40	1/2000	1/2000	0	0	15	6	B
9	F	69	22	18	1476	4,1	4,4	5.800	6300	+8	3654	4536	+26	58	0	1740	1008	-65	190	180	25	16	1/256	1/326	1/2000	1/2000	0	0	15	7	B
10	F	71	5	4,5	384	3,7	4,1	9.500	6.000	-37	7030	5000	-30	285	120	1710	540	-68	150	200	81	35	0	0	0	0	0	0	10	0	E
11	M	68	2	15	1200	3,4	4,2	9.100	5.500	-66	6188	4000	-35	0	44	1820	1100	-40	190	200	115	57	1/60	1/60	1/2000	1/2000	0	0	0	0	E
12	F	52	2	4	360	3,9	3,9	5.400	9.200	+85	4050	8372	+100	108	0	1180	664	-45	300	218	50	66	1/320		1/2000		0	0	15	10	D
13	F	49	15	6	480	4,3	4,2	4.800	4.300		3696	3653		48	129	720	387	-24	160	85	20	15	1/160		1/200		B	+	>10	0	E
14	F	72	20	8	720	3,0	4,1	10.700	6000	-45	8989	4920	-45	107	0	1605	840	-47	250	240	103	25	1/60	1/20	1/200	1/200	0	0	15	8	D
15	F	71	2	6	258	3,9	4,0	4.700	3800	-20	3619	3116	-15	329	494	705	342	-50	130	85	20	30	1/80	1/20	1/2000	1/200	B	+	0	0	E
16	F	29	2	4	384	4,5	4,3	10.600	3.600	-66	8036	2736	-66	212	36	1802	648	-64	270	130	35	13	1/160				0	0	12	5	B
17	F	59	20	7	600	4,3	4,2	6.200	2.200	-65	5208	1782	-66	0	0	992	300	-70	180	80	40	30	1/160	1/20	1/20000		0	++	10	6	D
18	M	64	20	8	720	3,8	3,5	71.200	1.600	-98	5102	1024	-80			66.000	310	-996			115	20	1/320	1/320	1/20000	1/20000	0	+	10	0	E
19	F	52	3	40	1986	4,4	4,4	9.600	3.330	-66	7104	2772	-61			2016	330	-84	110	90	45	32	1/160	1/80	1/200	1/200	0	0	25	2	B
20	M	44	8	15,5	1320	5,0	4,4	15.800	4.200	-74	12640	3402	-73	474	168	2212	420	-80	257	210	35	90	1/320	1/320	1/2000	1/2000	0	0	20	3	B
21	F	52	3	21	990	4,8	4,5	6.800	2.500	-63	3876	2000	-48	0	150	2448	300	-88	180	190	19	40	1/20	1/40	1/200	1/200	0	B	>10	0	E
22	M	39	4	16	1320	4,4	4,5	11.520	4.760	-59	8280	3289	-65			2300	1175	-49	260	210	92	11	1/1000	1/320	1/20000	1/2000	0	0	15	0	E
23	F	72	10	16	1028	4,1	2,6	10.900	3.300	-66	8393	2923	-65	0	37	1962	555	-70	200	150	66	75	1/320	1/80	1/2000	1/2000	0	B	10	6	D
24	M	50	9	21	1770	4,4	4,5	14.600	2.400	-84	10074	1776	-82	435	72	3796	528	-86	200	165	55	16	1/160	1/160	1/2000	1/2000	0	0	10	7	D
25	F	56	5	52	1854	4,5	4,3	7.000	1.800	-74	4130	936	-77	0	36	2590	472	-82	430	410	26	8	1/256	1/80	1/2000	1/200	+++	+++	10	8	D
26	F	35	7	8	720	3,9	3,8	13.600	5.000	-63	9520	4400	-54	0	150	2720	350	-87	180	140	36	20	1/160	1/160	1/2000	1/2000	0	0	15	6	B
27	F	51	14	20	1560	4,3	3,4	11.700	2.800	-76	9300	1128	-88			2300	392	-70	278	185	32	46	1/160	1/40	1/2000	1/200	0	+	10	5	B
28	M	55	2	24	1644	3,5	3,3	18.000	8.900	-51	12960	6052	-54			4320	2581	-40	250	270	138	60	1/320	1/160	1/200	1/40	0	0	30	0	E
29	M	64	8	8	672	4,3	4,1	11.200	5200	-53	7920	3588	-55			2530	1456	-43	160	110	80	100	1/20	1/20	1/200	1/200	0	0	10	10	D
30	F	54	2	8	696	4,1	4,2	8000	3.600	-55	6080	3096	-50			1520	216	-86	280	220	51	90	1/320	1/320	1/20000	1/20000	0	0	10	4	B
31	F	69	3	17	828	3,9	4,3	10.200	6.800	-44	8262	6460	-20			1420	272	-80	220	240	42	43	1/20	0	1/200	0	++	+++	10	3	B
32	F	55	3	10	900	4,6	3,3	11.500	3.900	-67	10255	2709	-75			805	663	-18	180	198	54	85	1/320	1/1600	1/2000	1/2000	0	0	10	15	N
33	F	42	8	12	1200	4,1	4,5	12.700	6600	-48	10927	5148	-50			1651	1122	-32	200	160	60	42	1/1600	1/1600	1/2000	1/20000	0	0	10	7	D
34	F	62	2	16	1080	4,5	3,4	11.100	3.400	-70	8436	3093	-63			1887	148	-90	230	130	71	100	1/320	1/160	1/2000	1/2000	B	+++	10	10	D
35	F	54	15	24	1764	4,6	4,4	5200	2.100	-60	3848	1470	-72			1040	420	-60	150	150	39	40	1/320	1/80			++	++	8	8	D
36	F	59	1	17	1440	4,8	3,0	8.100	2.100	-74	6561	1680	-75			1053	210	-79	150	135	54	100	1/320	1/80	1/200	1/200	0	B	15	0	E
37	F	25	11	8	720	4,1	4,0	11.000	9.800	-11	6160	8256	+25			4510	1176	-74	200	80	42	20	0	0	0	0	0	0	10	10	N
38	F	43	3	4	420	4,0	4,5	8.600	5.200	-40	6624	4368	-34			1634	468	-72	260	130	48	8	0	0	0	0	0	0	0	0	E
39	F	60	6	40	2520	4,1	4,1	9.200	5.100	-45	6900	3723	-46			1840	1123	-35	500	190	79	67	1/40		1/2000		0	B	15	7	B
40	F	46	3	52	1221	3,7	3,0	3000	4.300	+43	2340	3354	+41			330	774	+120	110	75	30	25	1/40	1/40	1/2000	1/2000	0	0	6	6	N
					Moyenne 1020 ± 540 mg					48% ± 25			10% ± 27					25% ± 23									11 ± 6	5 ± 4		

Colonne

1 : numéro des cas
2 : sexe des malades
3 : âge des malades
4 : ancienneté de la polyarthrite rhumatoïde évaluée en années
5 : durée en semaines du traitement par le Chlorambucil
6 : dose totale de Chlorambucil reçue, en milligrammes
7 : Nombre des globules rouges - en millions par mm3 - avant (AV) et après (AP) traitement.
8 : nombre des leucocytes par mm3, avant et après traitement
9 : pourcentage de variation du nombre des leucocytes
10 : nombre des polynucléaires par mm3 avant et après traitement
11 : pourcentage de variation du nombre des polynucléaires
12 : nombre des eosinophiles par mm3 avant et après traitement
13 : nombre des lymphocytes par mm3 avant et après traitement
14 : pourcentage de variation du nombre des lymphocytes
15 : nombre des plaquettes en milliers par mm3 avant et après traitement
16 : chiffre de la vitesse de sédimentation (1ère heure) avant et après traitement
17 : taux de la réaction de WAALER-ROSE, établi avant et après traitement
18 : taux du test au Latex F_2 établi avant et après traitement
19 : appréciation des anticorps antinucléaires avant et après traitement : cellule B de Heller (B) ou cellule LE (+ à ++++)
20 : dose de Prednisone, en milligrammes, par jour, administrée avant et après traitement
21 : Résultat clinique : Excellent (E), Bon (B) Discutable (D), échec ou résultat nul (N)

D I S C U S S I O N

Cette étude comporte plusieurs points critiques.

Il n'a pas été constitué de série témoin, et ceci, pour deux raisons, les malades choisis l'ont été en raison même de la sévérité de leur état; Ils représentaient la minorité des cas de polyarthrite suivis dans le service, diviser la série aurait donné des sous groupes trop restreints pour être valablement étudiés. Il n'a pas été administré de drogue placebo immédiatement avant l'emploi du chlorambucil, sauf dans deux cas (N°15-20)

Ces 2 malades dont la situation n'était pas critique, ont reçu en „simple aveugle„ un placebo de même présentation que le Chlorambucil pendant 4 semaines; aucune amélioration de leur état ne survint; la substitution par le produit actif fut alors pratiquée, un bon résultat fut obtenu au bout de 6 semaines et 2 mois de traitements.

Les autres malades avaient tous reçu, sans succès, des antipaludéens de synthèse, ce qui, du moins partiellement nous a paru constituer une référence valable, d'autant plus que, le produit étant commercialisé, les malades se le sont procuré dans les mêmes conditions que les autres médicaments.

Ces malades avaient déjà subi des tentatives de sevrage cortisonique ; ils constituent ainsi, en quelque sorte, leur propre contrôle.

Le fait même de l'hospitalisation est connu pour améliorer la polyarthrite rhumatoide. 24 de nos malades ont été traités dans ces conditions; il y eut parmi eux 7 résultats excellents, 6 bons, 7 discutables et 4 nuls; 9 malades ont été traités de façon ambulatoire; il y eut parmi eux 2 résultats excellents , 5 bons, I discutable et I échec; enfin, parmi les 7 malades ayant été traités en hospitalisation puis, suivis de façon ambulatoire, il y eut 2 résultats excellents, 2 bons, et 3 discutables. L'influence du séjour en milieu hospitalier ne semble par avoir joué dans notre série un rôle déterminant. (Tableau XV)

	E B	D N	Total
Traitements en hospitalisation	13	11	24
Traitements ambulatoires	7	2	9
Traitements mixtes	4	3	7

Tableau XV.- Appréciation des résultats en fonction des différentes conditions du traitement chez 40 malades.

Si les signes biologiques de la maladie sont modifiés de façon non systématisée : vitesse de sédimentation, facteur rhumatoïde, anticorps antinucléaires qui ne sont que les témoins d'une perturbation des réactions immunitaires, on peut regretter l'absence de contrôle histologique de la synoviale avant et après traitement, alors, que cliniquement les phénomènes inflammatoires ayant régressé, on peut être amené à se demander s'il n'existe pas, comme dans une observation de GALENS (29), une diminution des infiltrats lympho-plasmocytaires, au même titre que l'on constate une réduction des adénopathies ou des nodules quand ils existent.

L'étude de l'immunité retardée mérite une recherche plus approfondie car la preuve est loin d'être faite que le Chlorambucil aux doses que nous avons employées a une action sur elle.

Si le Chlorambucil est efficace, si la polyarthrite rhumatoïde a une pathogénie unique, on peut s'étonner du fait que ce médicament n'a pas une action constante. Cependant, les antipaludéens de synthèse, les sels d'or qui retrouvent un regain de faveur avec un mode de prescription modifiée (traitements continus) (28) ne donnent pas, eux non plus, des résultats constants, mais n'en sont pas moins acceptés comme traitement de fond efficace de la maladie.

L'action favorable du traitement sur les formes malignes de la maladie avec angéite nécrosante et multinévrite s'est vérifiée dans les 3 cas traités : or, on connaît la gravité du pronostic de ces formes (2). Sur 5 malades suivis antérieurement dans le service et présentant la même symptomatologie, il y eut à déplorer 4 décès, un seul malade ayant été stabilisé par la thérapeutique classique : forte augmentation des doses de cortisoniques.

Si, dans l'ensemble l'efficacité du traitement peut être considérée comme réelle, son mécanisme reste incertain. On peut invoquer une action sur la composante cellulaire de l'inflammation, comparable à celle obtenue par l'injection intra-articulaire de Thio T.E.P.A. (N° 27 - 36). Cependant, certains arguments nous permettent de penser que notre thérapeutique a eu un effet sur la réactivité immunologique des malades.

a) Dans un autre cas de périartérite noueuse, une tentative de traitement par la Vincaleucoblastine, dont l'action cytolytique vise essentiellement les éléments myéloïdes et les polynucléaires s'est soldée par un échec.

b) Notre traitement par le Chlorambucil a eu pour effet une baisse, et du chiffre des lymphocytes vecteurs de l'immunité retardée, et du taux de certains anticorps circulants. Cependant, rien ne prouve que ce soit par ce mécanisme uniquement que s'exerce l'action du produit et quoi qu'il en soit, en dépit de l'opinion de certains auteurs, l'action favorable des thérapeutiques à visée immuno-suppressive ne semble pas constituer un argument solide en faveur de la nature dysimmunitaire de certaines maladies ; en effet, certaines d'entre elles (Métrotrexate, Thioguanine, 6-Mercaptopurine) se sont montrées efficaces dans le rhumatisme psoriasique (19 - 76 - 86 - 38) où la preuve de l'existence d'un désordre immunologique n'a jamais été faite.

En ce qui nous concerne, nous n'avons pas cherché à éprouver l'action des drogues à visée immuno-suppressive dans d'autres indications que les polyarthrites rhumatoïdes.

Inversement, cet effet immuno-suppresseur présente certains inconvénients ou dangers : l'action leucopéniante augmente le risque infectieux, ce risque étant encore majoré par une éventuelle diminution des anticorps de défense.

Ces traitements doivent être prolongés pour obtenir un effet immuno-suppresseur.

Or, le devenir des lymphocytes non leucémiques, soumis à ce genre de drogue est incertain à long terme, au même titre que celui de toute cellule à reproduction active et rapide. C'est ainsi que TAYLOR (97), utilisant alternativement la 6-Mercaptopurine, le Cyclophosphamide et le Chlorambucil dans un cas d'anémie hémolytique auto-immuno avec purpura, a observé après 7 ans de traitement des modifications cytologiques ganglionnaires faisant

évoquer une transformation maligne. Tout récemment, BOWEN et Coll. (7) évoquaient la possibilité de voir survenir des leucémies secondaires au traitement par l'Azathioprine.

INDICATIONS

Pour ces raisons et dans l'état actuel de nos connaissances, ce n'est que dans les formes sévères, rebelles à un traitement classique, ou dans les formes malignes de la maladie que l'on peut être amené à envisager de recourir aux thérapeutiques à visée immuno-suppressive.

Néanmoins, en raison du risque d'embryopathie, ils sont formellement contre-indiqués en cas de grossesse, et en général chez les femmes jeunes.

Leurs avantages sont incontestables, ils peuvent être administrés quelque soit l'état du malade constituant en quelque sorte, une arme de la dernière chance ; les contre-indications des autres thérapeutiques ne leur sont pas appliquées, sauf peut-être les infections non contrôlées ; ils ne grèvent pas l'avenir en cas d'échec ; leur intervention temporaire laisse possible le recours aux traitements habituels.

Mais leur utilisation doit être réservée aux cas qui peuvent être soumis à une surveillance clinique et biologique permanente, de préférence en milieu hospitalier.

CONCLUSIONS

1°- Nous avons entrepris dans ce travail l'étude des possibilités des thérapeutiques à visée immuno-suppressive dans les polyarthrites rhumatoïdes sévères et malignes.

La justification théorique de ces essais est fournie par les arguments concordants qui font suspecter l'intervention d'un mécanisme immunologique dans la persévération et peut être même le déclenchement de la maladie rhumatoïde.

Ces arguments sont discutés. Le rôle de l'immunité cellulaire vectée par les lymphocytes semble plus probable que celui des anticorps circulants tel le facteur rhumatoïde ou les anticorps anti-nucléaires. La possibilité théorique d'obtenir une suppression ou tout au moins une très franche réduction de la réactivité immunologique semble bien démontrée aujourd'hui.

Les moyens pratiqués pour y parvenir sont de plusieurs ordres : saisission in vivo des anticorps circulants ; déplétion des organes lymphoïdes par les cortisoniques à hautes doses ; emploi des drogues cytolytiques.

2°- Une revue générale de la littérature nous a montré que peu de travaux ont été consacrés aux possibilités du traitement à visée immuno-suppressive dans la polyarthrite rhumatoïde. Ces travaux font état de l'utilisation soit des moutardes à l'azote et de leurs dérivés, soit des analogues des bases puriques. La très haute toxicité de ces composés n'a pas souvent permis des cures prolongées ; le taux des incidents et même celui de la mortalité ont été élevés. Cependant les résultats ont été encourageants bien que partiels.

3°- Nous rapportons ici une série de 40 cas de polyarthrite rhumatoïde traités au centre Viggo Petersen,(Clinique médicale de l'Hôpital de Lariboisière, Professeur S. de SEZE) depuis 1963 avec un recul moyen d'un an. Il s'agissait dans tous les cas de polyarthrites rhumatoïdes classiques (au sens de l'A.R.A.) sévères, recevant en moyenne et par nécessité plus de 10 mg de prednisone par jour, mais cependant non contrôlées par ce traitement. Ces cas représentent la sélection des formes les plus sévères observées dans le service depuis 3 ans.

4°) Nous avons utilisé le Chlorambucil à la dose moyenne de 12 mg par jour. Cette série représente à notre connaissance le premier exemple d'utilisation de cette drogue dans la polyarthrite rhumatoïde ; les raisons de son choix sont détaillées ; le Chlorambucil surtout actif sur les lymphocytes suivant l'expérience des hématologistes pouvait être tenu à bon droit, comme ayant une action élective sur la réactivité immunologique cellulaire. Par ailleurs, sa bonne tolérance devait permettre une administration prolongée, ce qui nous semblait une des conditions nécessaires à l'efficacité des thérapeutiques à visée immuno-suppressive.

Des critères sévères d'appréciation des résultats ont été respectés ; une surveillance clinique et hématologique au minimum hebdomadaire a été pratiquée.

5°) Les résultats cliniques ont été les suivants : nous avons obtenu chez 40 malades, 11 résultats excellents, 13 bons, 11 partiellement favorables mais d'interprétation discutable, 4 nuls et 1 aggravation. La dose quotidienne moyenne de cortisonique est passé de 11 ± 6mg à 5 ± 4 mg. La dose totale moyenne de chlorambucil administrée a été de 1020 ± 540 mg.

Trois cas d'angéite maligne nécrosante ont évolué favorablement ; l'effet sur la polyarthrite rhumatoïde dans ces cas a été excellent dans un cas, bon dans un autre, discutable dans le troisième. Dans ces cas la d-pénicillamine (2 g par jour) avait été ajoutée au traitement.

6°) Résultats biologiques

a) dans presque tous les cas une leucopénie relative a été obtenue (baisse de 48 ± 25 % des leucocytes) ; cette baisse a surtout affecté les lymphocytes

(-75 ± 23 %) par rapport aux polynucléaires (-40 ± 27 %). Cette constatation n'avait pas encore été signalée chez le sujet humain non leucémique. L'action sur les plaquettes a été le plus souvent discrète, et l'action sur les érythrocytes nulle.

b) La vitesse de sédimentation n'a pas toujours été influencée même dans les bons et excellents résultats. Certains malades en rémission complète sans traitement gardent une vitesse de sédimentation accélérée.

c) Les taux de facteur rhumatoïde circulant ont partiellement diminué dans la moitié des cas avec la réaction de Waaler-Rose, dans un tiers des cas avec la réaction au Latex F2. Il n'y a pas eu de corrélation entre cette baisse et le résultat clinique.

d) Un phénomène surprenant a été l'apparition ou l'augmentation des anticorps antinucléaires, appréciés par les méthodes cytologiques, chez 11 malades sur 40 (6 fois apparition de cellule LE, et 5 fois de "cellules B de Heller). Cette constatation a été faite aussi bien chez des malades en rémission complète que dans de moins bons résultats.

e) La réactivité cutanée à la tuberculine intra-dermique n'a pas semblé modifiée dans tous les cas où elle a été explorée avant et après traitement.

7°) Tolérance - Il n'y a pas eu de décès imputable au traitement. Une malade est décédée trois mois après l'arrêt du traitement d'une cause sans rapport. Il a été observé 3 pancytopénies partielles avec purpura, toutes trois réversibles, 2 leucopénies et 2 thrombopénies importantes également réversibles ; 2 infections, 2 zonas et un muguet sont probablement en relation avec le traitement. La tolérance générale et fonctionnelle a été bonne, hormis quelques très rares troubles digestifs.

L'emploi du Chlorambucil même chez des malades relativement débilités et cortisonés paraît donc, sous réserve d'une surveillance rigoureuse, relativement sûre et certainement moins dangereux que celui des autres cytolytiques utilisés.

8°) Les résultats favorables que nous avons obtenus sont à interpréter en fonction de l'évolution souvent imprévisible de la polyarthrite rhumatoïde, et en tenant compte du fait que pour des raisons pratiques et éthiques nous n'a-

vons pu constituer un groupe témoin, non traité, de formes sévères ou malignes de la maladie. Le choix des malades traités et la sévérité des critères d'appréciation des résultats nous permettent cependant de penser que l'effet du traitement a été favorable.

9°) Si cette action favorable peut être considérée comme réelle, son mécanisme reste pour nous un sujet de discussion ; il se pourrait que ces drogues agissent comme des cytolytiques généraux, et non seulement comme des immunosuppresseurs. Cependant des arguments directs (inefficacité de la vincaleucoblastine) et indirects (modification du taux des lymphocytes et de celui des anticorps circulants) nous permettent de penser que notre thérapeutique a eu un effet sur la réactivité immunologique des malades.

10°) Les thérapeutiques à visée immuno-suppressive et tout particulièrement le Chlorambucil, moyennant certaines restrictions d'emploi (sujets jeunes, surveillance inappropriée) nous semble représenter un espoir dans le traitement des formes sévères et malignes de la polyarthrite rhumatoïde.

Vu le Président de thèse :

S. de SEZE, Professeur

Vu le Doyen de la Faculté,

G. BROUET, Professeur

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1.- ALEXANDRE.G.P., MURRAY J.E., DAMMIN,G.J., NOLAN B.

Immuno suppressive drug therapy in canin renal and skin Homografts. Transplantation 1963 1 432

2.- BALL J. Rheumatoid arthritis and polyarteritis nodasa
Ann. Rheum. Dis. 1954 13, 277- 290

3.- BARNET E.V., VAUGHAN J.H.

Effect of Penicillamine in a patient with rheumatoid arthritis ans nephropatic syndrome. Atti del X congresso della Lega Internazionale contra il reumatismo.
Minerva Medica edit. Turin 1961 1382-1383

4.- BERNARD J., MATHE G., WEIL M.

Essai de traitement par l'acide p- (d-2-chloro-ethylamino) penylbutyrique de la maladie de Hodgkin, de la leucose lymphoïde chronique et de divers sarcomes du tissu lymphoïde. Etude portant sur 100 malades. Rev. Fr. Etude Clin.Biol 1956 1, 1121-1132

5.- BLOCH H.S., PRASAD A., ANASTADI A., BRIGGS D.R.

Serum protein changes in Waldenström's macroglobulinemia during administration of a law molecular weight thiol (penicillamine)
J. Lab. Clin. Med. 1960 56 138-149

6.- BOURNE W.A. Discussion in the paper of Myles(75)

7.- BOWEN G.E., IRONS G.U., RHODES J.B., KIRSNER J.B.

Early Experiences with Azathioprine in ulcerative colitis
J.A.M.A. 1966 - 195 460-464

8.- BROCTEUR J., MOENS C.

Treatment of rheumatoid arthritis with immuno-suppressive drugs
Acta Rheum. Scand. 1965, 11 221-230

9.- CALABRIS P., TURNER R.W.
Benficial Effects of Triacetyl Azauridine in Psoriasis et Mycosis Fungoïdes.
Ann. Int. Med. 1966, 64, 352-371

10.- CARPENTER R.R., STURGILL B.C.

The course of systemic lupus erythematosus
J. Chron. Dis 1966 - 19 117-131

11.- CHASIS H., GOLDRING W., BALDWIN D.S.

Effect of Febrile Plasma, Typhoid, vaccine and Nitrogene Mustard on Renal Manifestations of Human Glomerulonephritis.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1949 - 71 , 565-567

12.- CHENGSIANG. SEACH., WONG K.H., CHEW AG.K., IAYARATNAM F.J.

Cyclophosphamide in the treatment of Systemic Lupus Erythematosus
Brit. Med. J. 1965, 1 - 333-335

13.- CHRISTIAN C.L., KUNKEL N.G.

Immunologic aspects of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus
Arth. Rheum. 1963 6 - 401-571

14.- CIOBANU V., STOESCO O., RAILEANU I., MIHAILESCO E., STOICA G., BERCEANU S.

Résultats du traitement par les cytostatiques dans la polyarthrite rhumatoïde et autre collagénoses.
XI Congreso Internacional de reumatologia - 1 vol. 328 p. (Abstracts). Mar del Plata. 5. 11 déc. 65. p. 107-108

15.- CONDEMI J.J., BARNETT E.V., ATWATER E.C., JACOX R.F., MONGAN E.S., VAUGHAN J.H.

The significance of Antinuclear factors in Rheumatoid Arthritis
Arthr. Rheum. 1965 8 1080-1093

16.- CONGRES FRANCAIS DE MEDECINE (34ème)
1 volume 357 p. Masson Edit. Paris 1963

17.- DAMESHEK W., SCHWARTZ R.

Treatment of certain "auto-immune" diseases with antimetabolites : a preliminary report.
Trans. Assoc. Amer. Physic. 1960, 73-113.

17bis.- DEBEYRE N. KAHN. M.F., RYCKEWAERT A., de SEZE S.

Les polyarthrites rhumatoïdes avec cellules de Hargraves
Presse Med. 1966 - 74 911-913

18.- DECKER J.L., PEARSAL H.R., PILLOW R.P., LUCAS J.E., TESLUK H.

An approach to the treatment of malignant rheumatoid arthritis.
Atti del X Congresso della lega internazionale contro il reumatismo - Roma 3-7 Sept. 1961, vol. II, comunicazione 1336-1338.
Minerva Medica Editor.

19.- DEMIS D.J., BROWN C.S., CROSBY W.H.

Thiguanine in treatment of certain auto-immune, immunologic and related diseases.
Amer. J.Med. 1964, 37, 195-205

20.- DIXION St J.A. In the discussion of the paper of Myles (75)

21.- DUBOIS E.L. Nitrogen mustard in the treatment of Systemic Lupus Erythematosus
Arch. Int. Med. 1954, 94-667

22.- DUBOIS E.L. High dosage of Steroid Therapy for Systemic Lupus Erythematosus
Arth. Rheum. 1962, 5, 250-260.

23.- DUSTAN H.P., CORCORAN A.C. HASERICK J.R.
Urinary sediment in Acute Diffuse Lupus Erythematosus : Nature and response to Treatment - read before the National Meeting of the American Federation for clinical Research. Atlantic City. N.J. May, 1951.

24.- EDITORIAL Antimetabolites in the treatment of auto-immune disease
New. Engl. J. Med. 1962, 267, 1370

25.- EISEN B., DEMIS D.J., CROSBY W.H.

Thioguanine therapy : Systemic lupus erythematosus, atopic dermatitis, and other non malignant diseases.
J.A.M.A. 1962, 172, 789-791.

26.- EVERETT J.L., ROBERT J.R., ROSS W.C.J.

J. Chem. Soc. 1953 - p. 2386

27.- FLATT A.E. Intra articular Thio-Tepa in rheumatoid diseases of the hand
Rheum. 1962, 18, 70-73

28.- FREYBERG R., KAMMERER W., ROGOFF B., SOLER-BECHERA J.

An Analysis of the Effectiveness of Maintenance Gold Therapy in 167 Patients with Rheumatoid Arthritis.
XI Congreso internacional de reumatologia - 1 vol. 328 p. (Abstracts) - Mar del Plata 5-11 déc. 1965 - p. 104-105.

29.- GALENS G.J., BULL F.E., BARTHOLOMEW L.E.

The treatement of rheumatoid arthritis with 6 Mercaptopurine and Azathioprine Arthritis and Rheum. 1964, 7, 735

30.- GALTON D.A.G., ISRAELS L.G., NABARRO J.D.V., TILL M.

Clinical trials of C.B. 1348 in malignant Lymphoma
Brit. Med. J. 1955, 12, 1172-1176

31.- GARDNER F., STEWART A. , MAC CALLUM F.O.

Brit. Med. J. 1945, 2, 677

32.- GENGHOF D.S., BATTISTO J.R.

Antibody Production in Guinea Pigs, receiving 6 Mercaptopurine
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1961 - 107 - 933

33.- GOH. K.O., MILLER D.G., DIAMOND N.D.

Investigation into use of 6 Mercaptopurine to induce immunological tolerance.
J. Imm. 1961 - 86 606-612

34.- GOLDFINE L.J., STEVENS M.B., MASI A.T., SHULMAN L.E.

Clinical significance of the LE-cell phenomenen in the rheumatoid arthritis.
Ann. Rheum. Dis. 1965, 24 , 153-160

35.- GOODMAN H.C., WOLFF.S.M. CARPENTIER R.R., ANDERSON B.R., BRANDRISS M.W.

Current studies on effect of antimetabolites in nephrosis, other non neoplasic diseases, and experimental animals.
Ann. intern. Med. 1963 - 59 388

36.- GROSS, VAN DER S.

Chemische Synovektomie mit Senfgas bei primär chronischer Polyarthritis.
Z. Rheumaforsch. 1963, 22, 456-459.

37.- GUBNER R. Therapeutic suppression of tissue reactivity . I. comparison of of the effects of Cortisone and Aminopterin. Am. J.Med. Sc.1951, 221, 167-175.

38.- GUBNER R., AUGUST S., GINSBERG V.

Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis.

Am. J. M. Sc. 1951, 221, 176-182

39.- HEIMER R., FREDERICO O., FREYBERG R.N.

Différent rheumatoid factors in the serum of one patient with rheumatoid arthritis

Arth. Rheum. 1958 1 62-69

40.- HERSH E., LEVIN R., WONG U., FRIEDRICH E.J.

Suppression of mononuclear response in man by antimetabolites
Clin. Research 1963 - 11 399

41.- HILL R.D. In "Cyclophophamide" (Endoxan) - 1 vol. 200 p. 1964
John Wright and Sons L.T.D. Edith. Bristol. p. 159

42.- HILL R.D., SCOTT G.W.

Cytotoxic Drugs for Systemic Lupus
Brit. Med. J. 1964, 1-370

43.- HITCHINGS G.H., and ELION G.B.

Chemical suppression of the immune response
Pharm. Rev. 1963, 15, 365-405

44.- HOYER L.W., GOOD R.A., CONDIE R.M.

Experimental allergic encephalo-myelitis ; effect of 6 mercaptopurine.
J. Lab. Clin. Med. 1962, 116, 311-327

45.- IRBY R., ADAMS R.A., TOONE E.E.J.

Peripheral neuritis associated with rheumatoid arthritis
Arth. Rheum. 1958, 1, 44

46.- JAFFE I.A. In vivo dissociation of the rheumatoid factor.
Arth. Rheum. (Abst.) 1962, 5, 304

47.- JAFFE I.A. Comparison of the effect of plasmapheresis and penicillamine on the level of circulating rheumatoid factor.
Ann. Rheum. Dis 1963, 22, 71-76.

48.- JAFFE I.A. Rheumatoid arthritis with arteritis.
Report of a case treated with penicillamine.
Ann. Int. Med. 1964, 61, 557-563

49.- JAFFE I.A. The effect of penicillamine on the laboratory parameters in rheumatoid arthritis.
Arth. Rheum. 1965, 8, 1064-1078

50.- JARVIS B., HOWES R.G.

The effects on Intra-articular thiotepa on synovial fluids.
Arth. and Rheum. 1965, 8, 495-500.

51.- JIMENEZ-DIAZ C.

Treatment of dysreaction diseases with nitrogen mutard
Ann. Rheum. Dis. 1951, 2, 144-152

52.- JIMENEZ-DIAZ C.,GARCIA E., MERCHANTE A., PERIANES J.

Treatment of rheumatoid arthritis with nitrogen mustard. Preliminary report.
J.A.M.A. 1951, 147, 1418-1419.

53.- KAHN M.F., RYCKEWEART A., DEBEYRE N., JULIEN G. SEZE S. de.

Treatment of patients with severe rheumatoid arthritis by chlorambucyl, in II Congressus rheumathologicus cechoslovacus.
Piestany collection of abstracts. 1964 1 80-81.

54.- KAHN MF., RYCHEWEART A., WELFLING J.

Polyarthrite rhumatoïde et leucose lymphoïde chronique ; étude de deux cas d'une intéressante association.
Sem. Hôp. Paris 1963 - 39 2758

55.- KAHN M.F., SEZE S. de .

Hypothèses sur la pathogénie des polyarthrites rhumatoïdes malignes. Essai de la pénicillamine.
Rev. Rhum. 1962, 29, 330-336

56.- KALLIOMAKI J.L., SAARIMAA H.A., TOIVANEN P.

Inhibition by 6 Mercaptopurine of polyarthritis induced by Freund's adjuvant.
Ann. Rheum. Dis. 1964, 23, 78-80

57.- KEMPER J.W., BAGENSTOSS A.H., SIOCUMB C.H.

Relationship of therapy with cortisone to the vascular lesions in rhumatoid arthritis.

58.- KRITZMAN J., KUNKEL H.G., CARTHY J., MELLORS R.C.

Studies of a Waldenström's type macroglobulin rheumatoid factor properties.
Seventh. Interim Sc. Session Amer. Rheum Ass. p. 10 - 1960 - Program abstract.

59.- LANGE K., ORES R., STRAUSS W., WACHSTEIN M.

Steroid therapy of systemic lupus erythematosus bases on immunologic considerations.
Arth. Rheum. 1965, 8, 244-259

60.- LA PLANTE E.S., CONDIE R.M., GOOD R.A.

Prevention of secundary immune response with 6 mercaptopurine
J. Lab. Clin. Med. 1962 59 542-549

61.- LEE S.L., MEISELAS L., ZINGAL S., RICHMAN S.

Effect of 6 mercaptopurine administration in antibody production and clinical course in systemic lupus erythematosus ; report of a case.
Arth. Rheum. 1961, 4, 56

62.- LEVIN R.H., LANDY M.P., FREI.E.

The effect of 6 mercaptopurine on immune response in man.
New Engl. J. 1964 271, 16-22

63.- LORENZEN I., VIDEBACK A.

Treatment of collagen diseases with cytostatica
Lancet. 1965, 2, 558-561

64.- LUPU N.G., BERCEANU S., RAILEANU I. GOCIU M., STROESCU O., CIOBANU V.

La culture des cellules du ganglion lymphatique rhumatoïde, argument pour l'emploi des cystostatiques dans la polyarthrite chronique évolutive.
In Congresso XI Internacional de reumatologia - 1 vol. 328 p.
Abstracts.
Mar del Plata. 1965. 5, 11 déc. 295-296.

65.- Mac CALLUM F.O., BRADLEY W.H.
Lancet 1944 2 228

66.- MACKAY I.R., BURNET F.M.

In Auto-Immune Diseases,
1 vol. 323 p. Chales C. Thomas Edit . 1963 - p. 250-253.

67.- MACKAY I.R. WEIDENS S., LINGAR B.

Treatment of active chronic hepatitis and lupoid hepatitis with 6 mercepaopurine and azathioprine.
Lancet 1964, 1, 899-902.

68.- MATHE G., BRULE G. & Coll.

La chimiothérapie des cancers.
Rev. Prat. 13, 1137-1144

69.- MICHOTTE L.J., BOGAERT Van Ph.

Inhibition on rheumatoid factor in vivo and in vitro.
Ann. Rheum. Dis. 1965, 24, 179

70.- MILGROM F., TÖNDER O.

Multiplicity of rhumatoid factors.
Arth. Rheum. 1965, 8, 203-212

71.- MILLER D., DIAMOND H., CRAVER L.

A critical study of the clinical use of chlorambucil
New. Engl. J. Med. 1959, 261, 525 -535

72.- MOENS C. Antimetabolites et P.C.E.
J.B. Med. Phys. 1964, 19, 165-170

73.- MOENS C., BROCTEUR J.

Treatment of rhumatoid arthritis with immuno-suppressive drugs
Acta Rheum. Scand. 1965, 11, 212-220

74.- MURRAY J.E., MERRIL J.P., HARRISSON J.H., WILSON R.E., DAMMIN G.J.

Prolonged survival of human kidney homografts by immuno suppressive drug therapy.
New. Engl. J. Med. 1963, 268, 1315-1323

75.- MYLES A.B. 6 Mercaptopurine (6 M.P.) in the treatment of rheumatoid arthritis and related conditions.
Ann. Of Rheum. Dis. 1965, 24, 179.

76.- O'BRIEN W.M., VAN SCOTT E.J., BLACK R.L., EISEN A., BUNIM J.J.

Clinical trial of amethopterin (methotrexate) in psoriasis and rheumatoid arthritis.
Arth. Rheum. 1962, 5, 312.

77.- OKA M., VAINIO U.

Effect of pregnancy on the prognosis and serology of rheumatoid arthritis.
Act. Rheum. Scand. 1966, 12 47-52

78.- OLHAGEN B., FRANKSONN C.

Immediate effects of lymph drainage in systemic lupus erythematosus
In XI Congresso Internacional de reumatologia. 1 vol. 328 p.
Abstracts . Mar del Plata. 5, 11 déc. 1965, 265-266.

79.- PAGE A.R., CONDIE R.M., GOOD R.A.

Effect of 6 mercaptopurine on inflammation
Am. J. Path. 1962, 40, 519-530

80.-PEITIER A. Rôle possible de l'hypersensibilité retardée dans la polyarthrite rhumatoïde.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 1962 - 7 - 770-775

81.- POINSARD G., JULIEN C.

La chimiothérapie anticancéreuse en pathologie osseuse et articulaire. In de SEZE et Coll.
L'Actualité rhumatologique 1964-1965 présentée au praticien.
1 vol. 380 p. Paris 1964. Expansion Edit. 269-281

82.- PROHASKA E., SCHWAGERL W., JESSERER H.

Discussion of the paper of JAFFE I.A.
J.A.M.A. 1965, 192, 207 Abst.

83.- RITZMAN S.E., COLEMAN S.L., LEVIN W.C.

Effect of some mercaptones upon a macrocryogelglobulin ; modifications inducced by cysteamine, penicillamine, and penicillin.
J. Clin. Invest. - 1960, 39, 1330

84.- RITZMAN S., COLEMAN S., LEVIN W.

Effect of mercaptanes in cold agglutinin diseases.
J. Lab. Clin. Med. 1961, 57, 718-727

85.- RIVERO I., LEE S.L., SABB F.

Paradoxal Effects of Actinomycin D on the immune Response
In XI° Congresso Internacional de reumatologia - 1 vol. 328 p.
Mar del Plata, 5-11 déc. 1965 - p. 104-105

86.- ROBECCHI A.F., CASTEGNESA V.V., DANEO V.

Quelques considérations sur 69 cas de polyarthrite chronique évolutive traités par le chlorhydrate de méthyl-bis-beta-chlorethylamine.
Rev. Rhum. 1954, 21, 823-827.

87.- ROPES M.W., JACOX R., JESSAR R.A., BENNETT G.A., COBB S.

1958 - Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis.
Arthr. Rheum. 1959 - 2 16-20

88.- SANTOS G.W., OWENS A.H.

Production of graft versus host disease in the rat and its treatment with cytotoxic agents.
Nature 1966 - 210, 139-140.

89.- SANTOS G.W., OWENS A.H. SENSENBRENNER L.L.

Effects of selected cytotoxic agents on antibody production in man ; a preliminary report
Ann. N.Y. Acad. Sc. 1964 114 404

90.- SAWITSKY A., RUOHANI J.,LEVI R.N.

Drug fever produced by .6 -mercaptopurine
Ann. intern. Med. 1964 61 1116

91.- SCHWARTZ R., STOCK J., DAMESHEK W.

Effect of 6 mercaptopurine on antibody production
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1958, 99, 164

92.- SCHWARTZ R., EINSNER A., DAMESHEK W.

Effect of 6 mercaptopurine in primary and secondary immune responses.
J. Clin. Invest. 1959, 38, 1394-1403

93.- SCHWARTZ R., DAMESHEK W.

Drug-induced immunologic tolerance
Nature (London) 1959, 183, 1682

94.- SEZE S. de, KAHN M.F.

L'association des produits à action cytolytique aux corticoïdes dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques. Emploi du chlorambucil.
IV° Conférence internationale des maladies rhumatismales - Juin 1964, Aix-les-Bains - France.
In Rhumatismes inflammatoires chroniques. 1 vol. 393 p. 1965 Publications Périodiques Spécialisées - Edit. 147-156.

95.- SEZE S.de, KAHN M.F., DEBEYRE N., CAYLA G., LISFRANC S.

Evolution favorable d'un cas d'angéite nécrosante survenu au cours d'une polyarthrite rhumatoïde et traité par pénicillamine et chlorambucil. Rev. Rhum. 1965, 32, 259-262.

96.- STASTNY P., STEMBRIDGE V.A., ZIFF M.

Homologous disease : a model for human auto immune disease
Arthr. Rheum 1963 - 6 ; 64-69

97.- TAYLOR L. Idiopathic auto-immune hemolytic anemia : response of patient to repeated courses of alkylating agents.
Am. J. Med. 1963, 35, 130-134

98.-THOMSON A., PEARSALL H.R.

The response of rheumatoid arthritis to 6 mercaptopurine. A case report
Proc. Inst. Med. Chicago. 1961, 23, 227-229.

99.- TRAYANOVA T.G., SURA V.V., SUET-MAODAVSKY G.J.

Destruction of human cells on tissue culture by lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus
Lancet 1966, 7435, 452-454

100.- WAKSMAN B.M.
Auto-immunisation and the lesions of auto-immunity.
Medecine 1962, 41, 93

101.- WALLER M. IRBY R., MULLINAX F., TOONE E.C.

Connective tissue diseases and rhumatoid factors in patients with renal transplants.
New. Engl. J. Med. 1965, 273, 12-18.

102.- WARD J.R., CIOUD R.S., S. KRAWITT E.L., JONES R.S.

Studies on adjvant induced polyarthritis in rats. III. The effects of "immuno suppressive agents" on arthritis and tuberculin hypersensitivity.

Arthr. Rheum. 1964, 7, 654-661.

103.- WEISS H.J. DEMIS D.J.; ELGART M.L., BROWN C.S., CROSBY W.W.

Treatment of two cases of hyperglobulinic purpura with thioguanine.
New Engl. J. Med. 1963, 268, 753-756.

104.- WINKELMAN E.I., BROWN C.H.

Nitrogen mustard in the treatment of chronic ulcerative colitis and regional enteritis.
Cleveland. Clinic quaterly - 1965, 32, 165-174.

105.- WOODRUFF M.F.A.

Homo transplantation of kidney in patients treated by pre-operative local irradiation and post operative administration of antimetabolite (Imuran).
Report of six cases.
Lancet. 1963, 2, 675-682.

106.- ZIFF M. Genetic hypersensitivity and the collagen tissue diseases.
Am. J. Med. 1961 30 1 - 5